

Научная статья

## НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИТЕРАЦИОННОГО ПРОГНОЗА РИСКА И ВРЕДА ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ: ОТ БЕЛКОВЫХ МИШЕНЕЙ ДО СИСТЕМНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Н.В. Зайцева<sup>1,2</sup>, М.А. Землянова<sup>1</sup>, Ю.В. Кольдибекова<sup>1</sup>, Е.В. Пескова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Российская Федерация, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>2</sup>Отделение медицинских наук Российской академии наук, Российская Федерация, 109240, г. Москва, ул. Солянка, 14

*Повышение предиктивного потенциала ранней диагностики и коррекции негативных последствий воздействия факторов среды обитания приобретает особую актуальность для предупреждения и снижения персонализированных и популяционных рисков потерь здоровья населения. Осуществлена разработка научно-методических основ итерационного численного прогноза риска и вреда здоровью человека при воздействии химических факторов среды обитания. Дизайн исследования основан на алгоритме системного анализа развития негативных эффектов при воздействии химического фактора среды обитания. Углубленно обследовано более 1 млн человек, подвергающихся длительной аэрогенной комбинированной экспозиции в концентрациях до 5–10 RfC. Оценено порядка 350 цифровых многофакторных моделей (5500 параметров).*

*Построены структурные биоинформационные матрицы для распознавания на молекулярно-клеточном уровне последовательности ответных событий, инициированных трансформацией белково-пептидного профиля плазмы крови человека, определяющие метаболом. Уточнены элементы вовлечения 20 белков-мишеней в патогенез нарушений, связанных с гипертензией, дислипидемией, ожирением, когнитивной дисфункцией, ассоциированных с химической комбинированной экспозицией. Обоснованы критерии безопасного содержания 10 контаминантов с учетом их комбинаций в биологических средах. Подтверждены прогнозные оценки патогенетических путей фактами их реализации на клеточно-тканевом, органном и организменном уровнях в виде метаболических нарушений и состоявшихся заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, обмена липопротеидов и др., доказанно связанных с аэрогенным воздействием загрязняющих веществ.*

*Расширены существующие методические подходы к оценке комбинированного действия веществ с учетом параметризованных причинно-следственных связей биомаркеров экспозиции и эффектов, количественной оценки дополнительных случаев реализации риска. Оценка разработанных цифровых моделей показала, что комбинированное действие химических веществ проявляется преимущественно синергизмом и эмерджентностью (до 70 % случаев). Разработаны концептуальные основы и архитектура итерационного прогноза риска и развития риск-ассоциированных заболеваний, в том числе в виде причинения реального вреда здоровью, при усилении экспрессии белковых мишеней. Таким образом, оцифрованная версия прогноза (цифровая платформа) как многоуровневая каскадная модель является инструментарием научного анализа гигиенической ситуации с параметризацией ожидаемых негативных исходов, определяет способы их коррекции и профилактики, что повышает надежность гигиенических оценок и обоснованность управленческих решений.*

**Ключевые слова:** риск здоровью, причиненный вред, факторы среды обитания, белки-мишени, негативный эффект, каскадная модель, причинно-следственные связи, прогноз, цифровая платформа.

© Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В., 2024

**Зайцева Нина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Землянова Марина Александровна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики (e-mail: zem@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>).

**Кольдибекова Юлия Вячеславовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией метаболизма и фармакокинетики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики (e-mail: koldibekova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-15; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3924-4526>).

**Пескова Екатерина Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики (e-mail: peskova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059>).

Важнейшим приоритетом государственной политики развития РФ является сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей (Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации до 2036 года»)<sup>1</sup>.

Сохраняющиеся большие вызовы, обозначенные Стратегией научно-технологического развития РФ<sup>2</sup>, создают существенные риски для общества, экономики и системы государственного регулирования. Наиболее значимыми из них являются: демографический переход, обусловленный снижением рождаемости, увеличением продолжительности жизни, и связанное с этим старение населения; возрастание антропогенных нагрузок на окружающую среду до масштабов, угрожающих воспроизводству природных ресурсов, и связанный с этим рост рисков для жизни и здоровья граждан. В условиях больших вызовов требуется научное обоснование мер, которые необходимо принять для противодействия возможным угрозам и реагирования на новые вызовы. Решению этой проблемы посвящено достаточно большое количество исследований, и на принципах преемственности создано эффективное информационно-методическое обеспечение, включающее более 50 разработок. Они развивают научные подходы к аналитическим оценкам индивидуального, группового, популяционного уровня, основанные ведущими российскими учеными в области профилактической медицины [1–5].

В целях предупреждения и снижения персонализированных и популяционных рисков потерь здоровья населения «Прогнозом научно-технологического развития России до 2030 года»<sup>3</sup> в средне- и долгосрочной перспективе определена необходимость всестороннего развития наукоемких исследований патогенетических аспектов развития негативных эффектов, обусловленных в том числе воздействием факторов среды обитания. В контексте изучения развития патологического процесса для разработки адекватных мер профилактики особый интерес представляет исследование молекулярно-генетической компоненты внутриклеточных сигнальных путей, нарушения структуры и функции отдельных клеток и тканей с выявлением потенциальных

молекулярных и клеточных мишеней повреждающего действия факторов риска среды обитания, в том числе при комбинированном поступлении [6–15]. Широкий спектр химических факторов высоких уровней опасности, формирующих экспозицию, обладает политропностью негативного воздействия<sup>4</sup>. Последнее обуславливает высокие риски множественности ответов со стороны здоровья населения. Для митигации рисков необходимо эффективное регулирование качества объектов среды обитания, в том числе в рамках государственного контроля, включающего социально-гигиенический мониторинг (СГМ) и контрольно-надзорную деятельность (КНД) [16, 17]. Вместе с тем в условиях моратория контрольно-надзорной деятельности перечень контролируемых веществ может быть минимизирован без качественных и информационных потерь.

В связи с этим молекулярное профилирование и исследование клеточно-молекулярных, метаболических, органно-системных механизмов модифицирующего действия химических факторов среды обитания и разработка на этой основе научно-методического инструментария численного прогноза ответа организма человека на воздействие является одной из актуальных проблем гигиены. Оптимизация перечня веществ, подлежащего первоочередному контролю, имеет существенное значение для практики регулирования.

**Цель исследования** – разработка научно-методических основ итерационного численного прогноза риска и вреда здоровью человека при воздействии химических факторов среды обитания.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели дизайн исследования базировался на последовательной реализации алгоритма системного анализа развития негативных эффектов при воздействии химического фактора среды обитания – от молекулярного до организменного уровня. Углубленным обследованием охвачено более 1 млн человек (порядка 800 тыс. детей в возрасте 4–7 лет и 500 тыс. взрослых 22–48 лет), подвергающихся реальной длительной аэрогенной комбинированной экспозиции на уровне до 5–10 референтных концентраций для условий хронического воздействия ( $RfC$ )<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года: Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ.РУ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408892634/> (дата обращения: 30.04.2024).

<sup>2</sup> О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации: Указ Президента РФ от 28.02.2024 № 145 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ.РУ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408518353/> (дата обращения: 30.04.2024).

<sup>3</sup> Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года / утв. Правительством РФ 03.01.2014 г. [Электронный ресурс] // ГАРАНТ.РУ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70484380/> (дата обращения: 29.04.2024).

<sup>4</sup> Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

<sup>5</sup> Р 2.1.10.3968-23. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания. – М.: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2023. – 221 с.

Исследования на молекулярном уровне выполнены технологией протеомного профилирования плазмы крови экспонированных детей (порядка 300 протеомных профилей, 180 квантифицированных и идентифицированных экспрессированных белков). Исследование и количественная оценка контаминации биосред (крови, мочи) выполнена химико-аналитическими методами, закрепленными в реестре Росаккредитации (18 веществ, в том числе алюминий, медь, марганец, никель, хром, ванадий, кобальт, молибден, мышьяк, ртуть, фтор-ион, бенз(а)пирен, фенол, бензол, толуол, ксилон, этилбензол, акролеин)<sup>6</sup>. Результаты протеомного профилирования, полученные в натуральных условиях, верифицированы в эксперименте на животных, подвергающихся экспозиции, эквивалентной реальной. Экспериментальные исследования выполнены на 300 крысах линии Wistar при моделировании ингаляционной изолированной и комбинированной экспозиции. Для прогноза негативных событий, инициированных трансформацией белково-пептидного профиля плазмы крови, с помощью ресурсов UniProt, Tissue expression DB, DisGeNET построено 25 биоинформационных матриц.

На клеточном уровне исследования выполнены методами растровой электронной микроскопии, трехмерной реконструкции клеток, технологией анализа изображений. Изучение морфологических изменений тканей выполнено гистологическими методами. Особенности клеточной реакции определены при воздействии семи металлов в нано- и микродиапазоне частиц сравнительно (Al, Mn, Ni, Cr, Cu, Ca, Mg, Co, Mo).

Изменения на органно-системном уровне изучали методами биохимических, иммунологических, гематологических исследований (порядка 100 показателей). Реализацию ответа на организменном уровне оценивали на основе установленных фактических заболеваний у экспонированных детей и взрослых при углубленном обследовании (порядка 1500 диагнозов в соответствии с МКБ-10). Оценка потерь ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), инициированных усиленной экспрессией белков-мишеней, выполнена на основе эволюционного моделирования нарастания риска здоровью.

Моделирование причинно-следственных связей при реализации каскадной модели «экспозиция – биомаркер экспозиции – экспрессированный белок – биомаркер негативного эффекта – ответ (фактиче-

ское риск-ассоциированное заболевание)» с учетом комбинированного действия факторов экспозиции выполнено методами регрессионного анализа с построением множественных логистических моделей. Общий вид модели, описывающей зависимость:

$$y = 1 / (1 + \exp(- (b_0 + \sum b_i \cdot x_i + \sum \sum b_{ij} \cdot x_{ij})))$$

Оценка достоверности и адекватности результатов моделирования осуществлена по  $F$ -критерию Фишера, коэффициенту детерминации ( $R^2$ ) и  $t$ -критерию Стьюдента ( $p \leq 0,05$ ). Построено более 450 параметризованных моделей зависимости (порядка 5000 коэффициентов)<sup>7</sup>. Обоснование перечня веществ, подлежащих первоочередному регулированию, выполнено на основе решения обратной задачи с применением методов минимаксного оценивания и факторного анализа при фиксированных профилях факторов воздействия на исследуемых территориях<sup>8</sup>. Тесноту связи между веществами оценивали по  $R^2$ .

Конкретные примеры результатов реализации алгоритма системного анализа представлены преимущественно на модели натурной аэрогенной длительной экспозиции, формируемой компонентами выбросов в атмосферный воздух от источников промышленного производства – оксидом алюминия ( $Al_2O_3$ ) и фторидом водорода (HF) на уровне 0,0006–0,003 мг/кг · сут. (0,1–2,2  $RfC$ ); бенз(а)пиреном (B[a]P) – 0,000003 мг/кг · сут. (2,1  $RfC$ ). Выбор веществ обусловлен их высокой степенью опасности для здоровья человека (1–2-й класс) и одновременным присутствием в составе компонентов выбросов в атмосферный воздух от источников 13 крупных производств первичного алюминия и глинозема, размещенных в регионах РФ. Анализ пространственного распределения полученных результатов выполнен с применением ГИС-технологий<sup>9</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** При реализации алгоритма исследований риск-ассоциированных ответов организма на различных уровнях их инициации у экспонированных лиц разных возрастных групп относительно неэкспонированных на молекулярном уровне выявлена трансформация белково-пептидного профиля плазмы крови. Определены белковые мишени воздействия распространенных маркеров экспозиции (Mn, Al, Cu, Ni, Cr, фтор, бенз(а)пирен). Установлены специфичные ткани, в которых экспрессируют идентифицированные белки. К ним относятся ткани печени, головного мозга, сердца, тонкого кишечника, легких. Напри-

<sup>6</sup> Количественная оценка содержания химических веществ в биосредах выполнена в отделе химико-аналитических методов исследования (зав. отделом д-р биол. наук Т.В. Нурисламова).

<sup>7</sup> Моделирование причинно-следственных связей выполнено в отделе математического моделирования систем и процессов (зав. отделом к.т.н. Д.А. Кирьянов).

<sup>8</sup> Там же.

<sup>9</sup> Визуализация пространственного распределения результатов выполнена в отделе системных методов социально-гигиенического мониторинга (зав. отделом д-р мед. наук, профессор РАН С.В. Клейн).

мер, у детей в возрасте 4–7 лет усиление экспрессии шести белков из 23 идентифицированных доказанно связано с воздействием повышенной контаминации биосред (в 1,5–1,8 раза от референтной или фоновой концентрации в крови / моче) в результате комбинированной экспозиции  $Al_2O_3$ , HF, В[а]Р. При этом только два белка верифицированы в эксперименте на крысах при изолированной и комбинированной экспозиции и определены как мишени воздействия. Это аполипопротеин А1 (ген, кодирующий белок, – *APOA1*), являющийся стимулятором обратного транспорта холестерина из сосудов, антиоксидант, и белок транстретин (ген *TTR*) – транспортер тироксина, фактор репарации поврежденных молекул [18–20]. Экспрессия данных белков наблюдается преимущественно в гепатоцитах, энтероцитах и нейронах.

На основе результатов протеомного профилирования впервые обоснованы критерии безопасного содержания 10 контаминантов в биологических средах человека (в крови, моче). Для условий комбинированных экспозиций эти уровни существенно ниже, чем референтные значения. Например, максимальная недействующая концентрация по критерию изменения интенсивности экспрессии аполипопротеина А1 для алюминия в моче составляет  $0,001 \text{ мг/дм}^3$  (RFL –  $0,0065 \text{ мг/дм}^3$ )<sup>10</sup>, фтор-иона в моче –  $0,06 \text{ мг/дм}^3$  (RFL –  $0,2 \text{ мг/дм}^3$ )<sup>11</sup>, бенз(а)пирена –  $0,0 \text{ мг/дм}^3$ .

Прогнозные структурные-биоинформационные матрицы, построенные для распознавания изменений молекулярно-клеточных событий и их последовательности, связанных с усиленной экспрессией 25 идентифицированных белков, иерархически отобрали первичные сигнально-транспортные связи и пути, протекающие на 5–12-м уровнях, установочные ячейки их локализации (40–100), реакции клеточной популяции (10–15 видов), определяющие в последующем метаболом. Это позволило уточнить элементы вовлечения экспрессированных белков в патогенез метаболических нарушений, негативным исходом которых могут являться гипертензия, ожирение, гепатоз, когнитивная дисфункция, полиневропатия, бронхиальная астма и др. В конкретном примере при активации экспрессии аполипопротеина А1 и транстретина молекулярные взаимодействия протекают на 7–10-м уровнях внутриклеточных сигнальных путей. Процесс обмена липопротеинов, пролиферативная реакция эпителия и эндотелия затрагиваются, начиная с 3-го уровня. За счет лиганд-рецепторного взаимодействия осуществляется патогенетически специфическое расщепление аполипопротеина А1. Процесс обусловлен активацией окисления и протеолитическими свойствами транстретина. Как результат, активность обратного пе-

реноса стеролов, в том числе холестерина, снижается. Провоспалительные и антиоксидантные свойства аполипопротеина А1 заменяются на воспалительные и окислительные. Прогнозируются метаболические нарушения, биохимические механизмы которых реализуются в виде дисбаланса липопротеинов, нейротрансмиттеров, снижения активности нейрогенеза [21, 22].

Детализация основных путей сигнальной трансдукции молекулярных событий позволила установить возможные направления патогенеза негативных событий. Показано, что изменение передачи сигнала дисрегулирует клеточную коммуникацию разнообразными способами. Пусковым является стимуляция экспрессии белка, вызывающая изменение восприятия сигнала. Возникает цепная реакция комбинаторных сигнальных событий и, как следствие, дискоординация клеточного гомеостаза. Конкретный пример основных путей сигнальной трансдукции молекулярных событий при повышенной экспрессии аполипопротеина А1, обусловленной одновременным воздействием  $Al_2O_3$ , HF, В[а]Р, представлен на рис. 1. В результате окислительной активности аполипопротеина А1 нарушается восприятие сигнала к синтезу липопротеинов высокой плотности. Замедляется лизосомальный эндоцитоз липопротеидов низкой плотности. Усиливается секреция липопротеина А. Повышается синтез билирубина как антиоксиданта в ответ на повышение окислительной активности [23, 24]. Последнее связано с прямым окислительным действием токсикантов и активным расщеплением аполипопротеина А1.

Следствием является усиление синтеза холестерина, что может повышать риск развития раннего атеросклероза, заболеваний периферических сосудов, ишемической болезни сердца и др., являющихся одной из ведущих причин снижения качества активного долголетия.

Предложенный подход повышает точность прогноза и обеспечивает раннюю диагностику метаболических нарушений, обусловленных трансформацией протеомного профиля в условиях химической экспозиции, в том числе комбинированной. Определяет способы коррекции и профилактики.

На клеточно-тканевом уровне в эксперименте на животных подтвержден прогноз патогенетических путей. Фактически доказано усиление экспрессии идентифицированных белков в прогнозируемых клетках. Установлено, что общим механизмом является развитие воспалительного процесса в клеточной популяции с особенностями по типу неиммунного и иммуноопосредованного повреждения. Дополнительно выявлена зависимость типа воспалительной реакции (нейтрофильный или эозинофильный) от размера и удельной площади

<sup>10</sup> Тиц Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам / пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

<sup>11</sup> Там же.

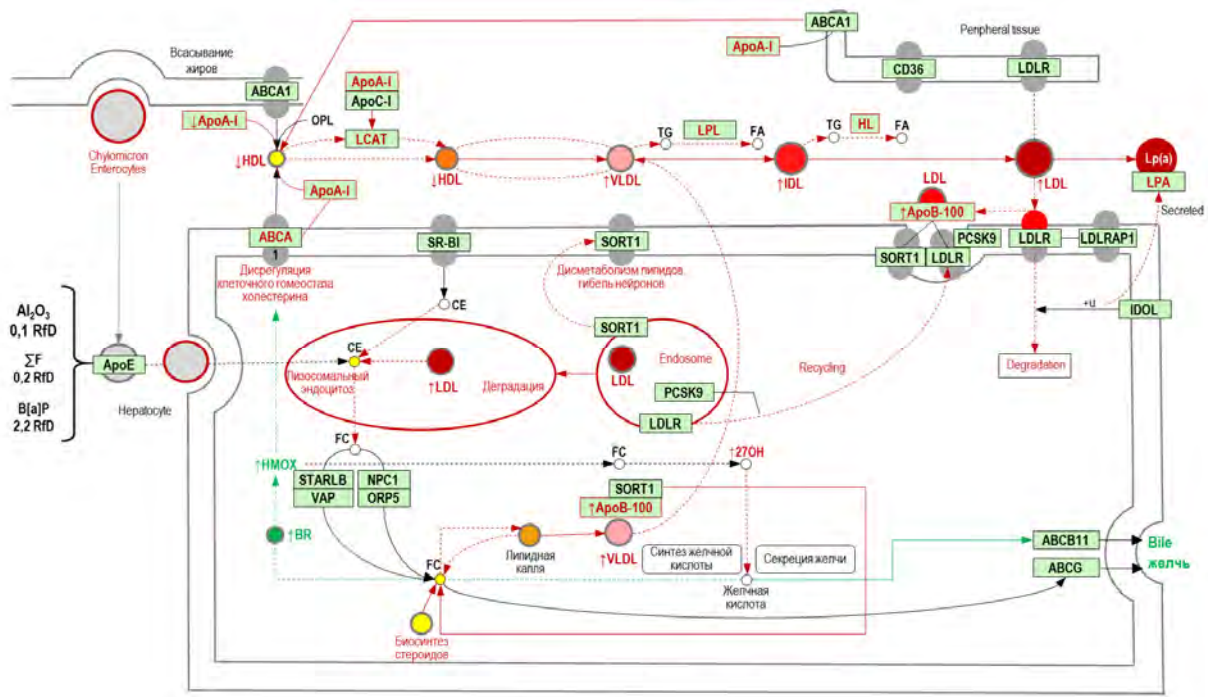


Рис. 1. Схема основных путей сигнальной трансдукции молекулярных событий при повышенной экспрессии аполипопротеина А1, обусловленной воздействием Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, HF, В[а]Р (красным цветом выделена дисрегуляция клеточной коммуникации)

поверхности воздействующих частиц. Установлено, что чем меньше размер и больше удельная площадь частиц, тем менее благоприятен прогноз. Так, при интратрахеальном воздействии наноразмерных частиц Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (13–20 нм) в дозе 0,01 мг/кг · сут, эквивалентной реальной (0,1 RfC с учетом экстраполяции), установлена преимущественно эозинофильная реакция клеточной популяции в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛЖ). Количество эозинофилов в 21–62 раза ( $p = 0,0001$ ) превышает показатель контроля и группы сравнения, подвергающейся экспозиции микроразмерным аналогом (20–30 мкм). При интратрахеальном воздействии последнего отмечена преимущественно нейтрофильная реакция. Количество лейкоцитов в БАЛЖ в 2–16 раза ( $p = 0,0001$ ) выше контрольных данных и показателя в группе сравнения.

Цифровая трехмерная реконструкция поверхности фиксированных клеток бронхоальвеолярной жидкости представлена на рис. 2.

Электронной микроскопией определено нарушение структуры и формы поверхности альвеолярного макрофага в виде «пенистости», нарастающей с уменьшением размера частиц действующего вещества. Выявленные изменения свидетельствуют о повреждении клеточной мембраны. Доля альвеолярных макрофагов с нарушенной структурой поверхности и формой при экспозиции наноразмерными частицами Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> составила 18 %, что в 2,5 раза больше, чем при воздействии микрочастиц ( $p = 0,02$ ). Технологией анализа изображений подтверждено и расширено представление о зависимости степени повреждения клетки от морфометрического состава воздействующих веществ.

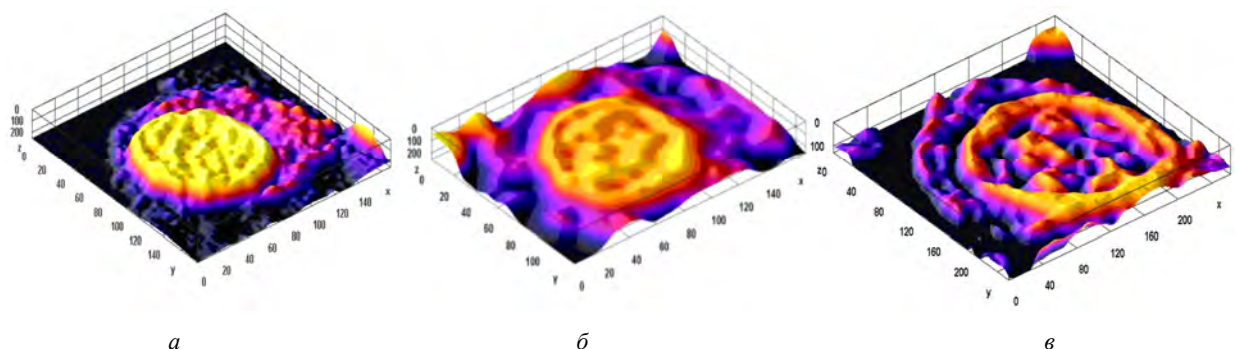


Рис. 2. Трехмерная реконструкция морфологических параметров альвеолярных макрофагов БАЛЖ крыс линии Wistar при интратрахеальном воздействии Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в дозе 0,01 мг/кг · сут, эквивалентной реальной (0,1 RfC): а – контроль; б – группа в условиях экспозиции микроразмерными частицами; в – группа в условиях экспозиции наноразмерными частицами



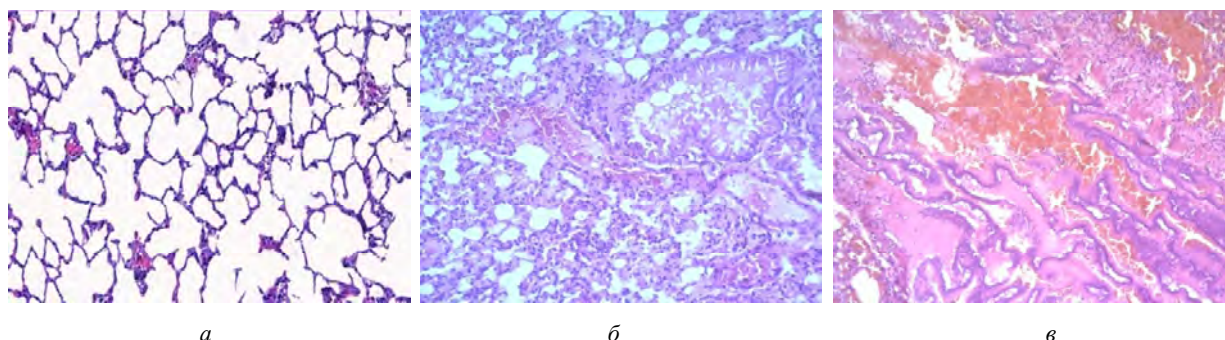


Рис. 3. Морфологические изменения ткани легкого крыс линии Wistar при ингаляционной экспозиции оксидом алюминия,  $\times 1000$ : а – контроль, б – экспозиция микроразмерными частицами; в – экспозиция наноразмерными частицами

Глубина повреждения ткани подтверждена гистологически (рис. 3).

Показано, что при экспозиции наноразмерными частицами изучаемого вещества морфологические изменения ткани легкого, по сравнению с контрольными данными, проявляются выраженной гиперплазией лимфоидной ткани, наличием эозинофильных инфильтратов и геморрагических очагов. При экспозиции микроразмерными частицами выраженность гиперплазии и инфильтратов умеренная, геморрагические очаги отсутствуют, т.е. установлена меньшая степень повреждения, что отличает от воздействия наночастиц.

Характеризуя органный уровень реализации ответа необходимо отметить, что в реальных условиях у экспонированных лиц подтверждены факты метаболических нарушений, характеризующихся изменением органоспецифических показателей, патогенетически связанных с факторами экспозиции, обуславливающих повышенную контаминацию биосред (от 1,5 до 3,5 *R/L*). Об этом свидетельствует снижение содержания аполилопротеина А1, липопротеидов высокой плотности, повышено соотношение аполилопротеинов В100 и А1, билирубина до 1,5 раз относительно показателей сравнения ( $p = 0,0001-0,001$ ). Снижение активности нейрогеназа и дисбаланс нейромедиаторов реализуются за счет гипосинтеза нейротропина-3, повышения глутаминовой кислоты, нейронспецифической эналазы и серотонина в 1,3–2,0 раза относительно контрольных данных ( $p = 0,001-0,03$ ). Дисбаланс тиреотропных гормонов (ТТГ и Т<sub>4</sub> свободного) и достоверное увеличение активности специфических ферментов, например, глутаматдегидрогеназы (в 1,3 раза,  $p = 0,002$ ), ассоциированные с повышенной контаминацией биосред, подтверждают цитотоксическое действие на гепатоциты и тиреоциты. В континууме прогнозируется отложение амилоидных бляшек в нейрональных клетках и холестериновых бляшек – в эндотелии сосудов. С этим могут быть связаны атеросклеротические и нейродегенеративные изменения, жировое перерождение гепатоцитов.

Показано, что степень выраженности экспрессии белков и метаболически связанных с этим изменений биохимических показателей негативных эф-

фектов зависят от особенностей действия комбинации веществ. Разработано 25 цифровых моделей зависимости биомаркеров негативных эффектов от биомаркеров экспозиции (150 коэффициентов) для оценки комбинированного действия веществ, в том числе оксидов алюминия, меди, никеля, хрома, фторида водорода, бенз(а)пирена. Получено 60 показателей дополнительных случаев реализации риска, превышающих приемлемый уровень от 2 до 45 раз, развития негативных эффектов со стороны иммунной, костно-мышечной, нервной систем, органов дыхания, пищеварения. Подтверждение необходимости учета комбинированного действия в практике регулирования показано на конкретном примере интенсивности экспрессии фактора элонгации гамма (ген *EF1G*) при изолированной и комбинированной экспозиции. При хронической экспозиции одновременно бенз(а)пиреном, алюминия оксидом и фторидом водорода установлено, что комбинированное действие проявляется не просто суммацией эффектов, а преимущественно синергизмом, превышающим эффект аддитивности в 1,5 раза (рис. 4). Формируется дополнительно к изолированному действию риск развития негативных эффектов со стороны иммунной системы, органов дыхания. Величина дополнительного риска превышает приемлемый уровень до 30 раз.

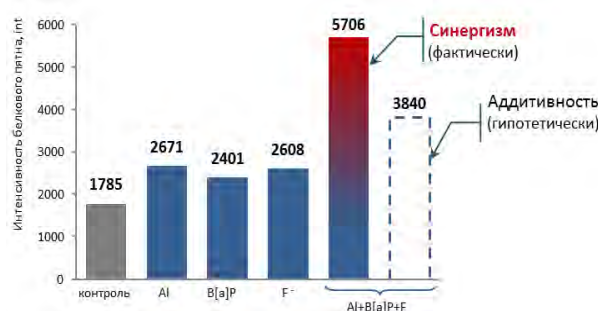


Рис. 4. Интенсивность экспрессии фактора элонгации гамма (ген *EF1G*) в плазме крови крыс линии Wistar при изолированной и комбинированной экспозиции

С учетом особенностей комбинированного действия на органно-системном уровне определены профили предикторных показателей для ранней ди-

агностики реализации формализованного риска в виде причинения вреда здоровью в условиях конкретной экспозиции. Профиль включает белки-мишени и патогенетически связанные с ними биомаркеры негативных эффектов, изменение которых повышает вероятность возникновения конкретного заболевания (рис. 5).

Например, для детей в возрасте 4–7 лет, экспонированных компонентами выбросов крупного алюминиевого производства, определены диагностические профили, позволяющие прогнозировать развитие заболеваний со стороны нервной системы и обмена веществ. Для раннего выявления и предупреждения избыточности питания (МКБ-10: E67.8), ассоциированной с воздействием экспозиции, профиль предикторных показателей включает белок аполипопротеин А1 и связанный с ним комплекс биомаркеров дисбаланса липопротеинов (повышенный относительно физиологической нормы уровень общего холестерина и холестерина ЛПВП, сниженный уровень холестерина ЛПНП) и окислительно-антиоксидантной активности (повышенный уровень малонового диальдегида и сниженный уровень антиоксидантной активности). Параметры многофакторной модели, описывающей зависимость развития заболевания от изменения биомаркеров эффектов:  $b_0 = -2,27$ ,  $b_1 = -0,303-0,053$  ( $R^2 = 0,41-0,50$ ,  $p = 0,0001-0,002$ ). Расстройство вегетативной нервной системы (МКБ-10: G90.8) ассоциировано с экспрессией транстиретиона и со связанным с ним повышенным уровнем нейромедиаторов (дофамина, глутамата), дисбалансом окислительно-восстановительного статуса клеток (повышенный уровень малонового диальдегида, общей антиоксидантной активности, глутатионпероксидазы). Параметры модели зависимости:  $b_0 = -1,93$ ,  $b_1 = -0,16$ ,  $b_2 = -0,16-0,07$  ( $R^2 = 0,52$ ,  $p = 0,0001$ ). Это позволило сформировать группы риска для последующих медико-профилактических мероприятий.

Прогнозные оценки в результате реализации каскадной модели полностью подтверждены выявлением на организменном уровне фактически состоявшихся заболеваний, доказанно связанных с аэрогенным воздействием химических факторов. Особенности структуры дополнительной заболеваемости определяются территориальной спецификой загрязнений. Например, в зоне экспозиции  $Al_2O_3$ , HF, V[a]P структура дополнительных случаев фактических заболеваний у детей в возрасте 4–7 лет, установленных по результатам углубленных исследований, представлена в основном заболеваниями верхних дыхательных путей в виде аллергического и хронического ринита, аденоидита, синусита (J30.4, J32, J35.9) (23,0 % от общего количества заболеваний), расстройствами вегетативной и центральной нервной системы (G90.8), в том числе в виде нарушения активности и внимания (F90.0) (21,9 %), билиарной дисфункции (K82.8) (18,6 %), гиперлипидемии и избыточности питания (E67.8, E78.5) (13,3 %). У взрослых фертильного возраста (22–48 лет) наиболее значимыми в структуре дополнительных случаев заболеваний являются ожирение (24,8 %), заболевания верхних и нижних дыхательных путей (J32, J37, J42) в виде хронического ринита, синусита, ларингита, бронхита (23,0 % от общего количества заболеваний). Приоритеты, выделенные на индивидуальном уровне, формируют в целом профиль популяционных потерь здоровья.

Совокупность полученных результатов позволила разработать концептуальные основы и архитектуру итерационного прогноза риска и вреда здоровью: от белковых мишеней до риск-реализованных заболеваний. Упрощенная схема представлена на рис. 6.

Показано, что протеомная сигнатура, дисрегуляция внутриклеточных сигнальных путей, прямая и опосредованная цитотоксичность, окислительная активность токсикантов определяют ключевые

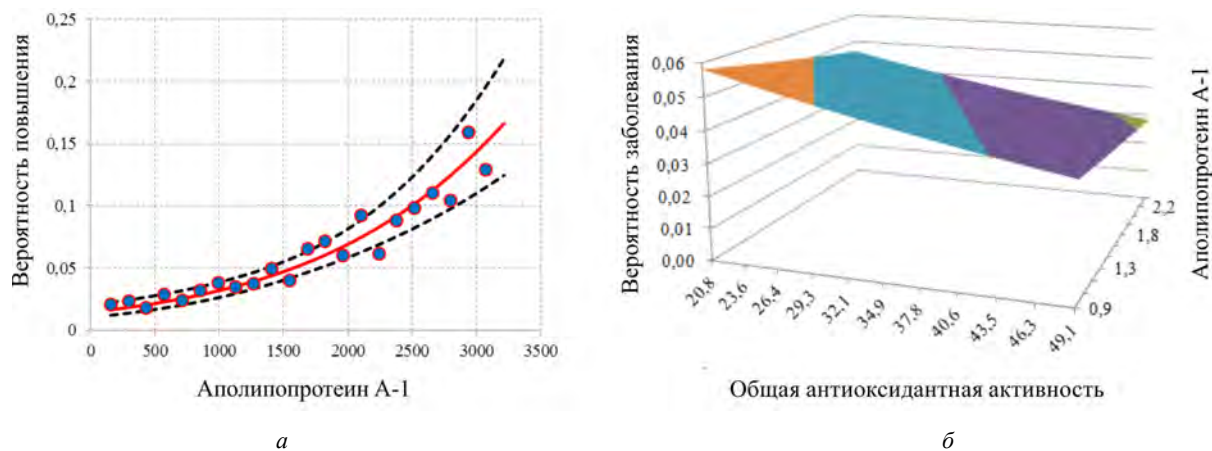


Рис. 5. Вероятность развития избыточного питания у детей при комбинированной аэрогенной экспозиции  $Al_2O_3$ , HF, V[a]P: а – вероятность повышения малонового диальдегида при экспрессии аполипопротеина А1; б – вероятность развития избыточного питания при повышении аполипопротеина А1 и снижении общей антиоксидантной активности



Рис. 6. Концептуальные основы и архитектура итерационного прогноза риска и вреда здоровью: от белковых мишеней до риск-реализованных заболеваний

звенья патогенетических механизмов модифицирующего действия. Оцифрованная версия по существу является многоуровневой каскадной моделью и алгоритмом научного анализа гигиенической ситуации с параметризацией ожидаемых негативных исходов.

Практическое использование предложенных концептуальных подходов позволяет также перейти к оценке потерь ожидаемой продолжительности жизни на основе эволюционного моделирования нарастания риска. Показано, что при повышении экспрессии только двух белков и связанных с этим метаболических нарушений прогнозируется сокращение ожидаемой продолжительности жизни почти на два месяца. При этом интегральные потери здоровья являются этиопатогенетически значимыми и представлены в виде гипертонической болезни, ожирения, полиневропатии, жирового гепатоза.

На основе исследованных механизмов и установленных фактов формирования персонализированных рисков здоровью разработано 54 медицинских технологии профилактики клеточно-молекулярных и органно-системных риск-ассоциированных негативных эффектов, востребованность которых составляет более 45 % от численности населения в зоне экспозиции. Медико-профилактические технологии разработаны в отношении конкретных риск-реализованных заболеваний по восьми классам болезней, в том числе органов дыхания, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем и др. Персонализированные меры дополняют существующие стандарты оказания медицинской помощи на период до достижения приемле-

мых рисков развития заболеваний и не осуществляются в системе практического здравоохранения. Содержание мероприятий предусматривает этиотропный и патогенетический блок. Этиотропный блок направлен на снижение химической контаминации в организме, и его наполнение зависит от уровня содержания веществ в биосредах. Патогенетический блок является целевым и предусматривает комплекс корректирующих и профилактических мер, дифференцированных по направлениям профилактики с учетом степени выраженности патологического процесса и акцентом на коррекцию возможных клеточно-молекулярных изменений.

Опыт реализации специализированной адресной медико-профилактической помощи экспонированному населению в регионах РФ (охвачено порядка 800 тыс. детей и взрослых) свидетельствует о ее эффективности (рис. 7). Подтверждена эффективность профилактических мер в виде снижения содержания от 1,5 до 30 раз токсичных компонентов (бенз(а)пирен, алюминий, фтор-ион, бензол, ксилит, фенол и др.) в биосредах через один год после лечения. Частота обострений и длительности заболеваний, например, вегетососудистой дистонии, билиарной дисфункции, у детей снизились от 2,3 до 3,2 раза.

Частота ОРВИ как сопутствующего заболевания снизилась до 2,7 раза. Экономическая эффективность составила порядка 6,5 руб. на 1 руб. затрат на одного пролеченного человека при амбулаторной форме реализации мероприятий, 1,8 руб. на 1 руб. – при стационарной форме.





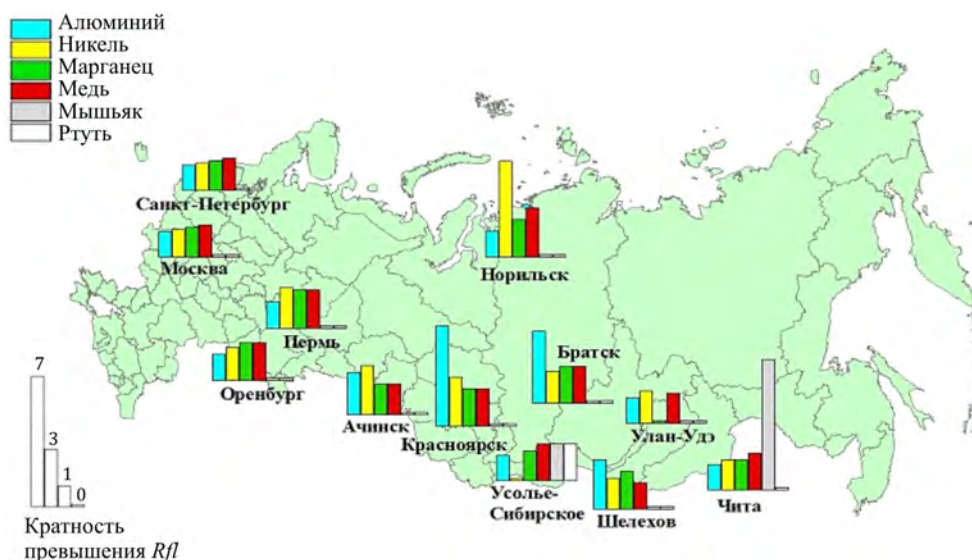


Рис. 9. Содержание металлов в биосредах экспонированных лиц в регионах РФ

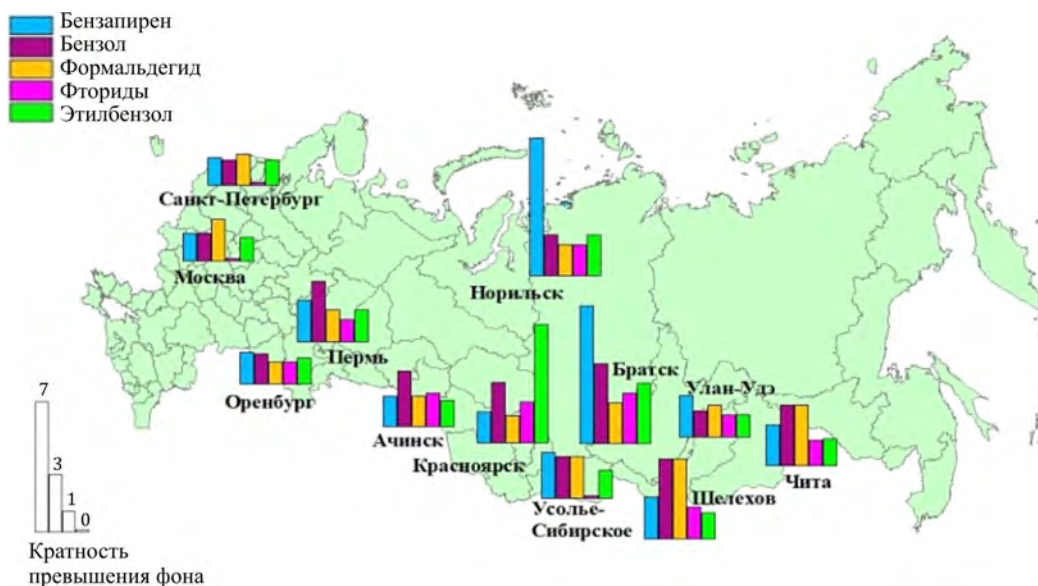


Рис. 10. Содержание органических соединений в биосредах экспонированных лиц в регионах РФ

Перечень веществ, подлежащих контролю в атмосферном воздухе в зоне экспозиции от источников алюминиевого производства

Приоритетные вещества, подлежащие первоочередному контролю в атмосферном воздухе					
Алюминия оксид		Водорода фторид и фториды твердые		Бенз(а)пирен	
<i>Вещества, рекомендуемые для расширения программы наблюдения</i>					
Взвешенные вещества	0,96*	Азота оксид	0,82	Смолистые вещества	0,76
Свинец и его соед.	0,96	Диметилсульфид	0,76	Масло минеральное нефтяное	0,74
Марганец оксид	0,90	Водород цианистый	0,75		
Пыль неорг. SiO <sub>2</sub>	0,89	Гидрохлорид	0,74		
Медь оксид	0,84				
Мазутная зола ТЭС (Va)	0,77				
Железа оксид	0,59				

Примечание: \* – коэффициент детерминации ( $R^2$ ).

Репрезентативность выбора приоритетных веществ, подлежащих первоочередному контролю, подтверждена установленными фактическими случаями ассоциированной болезненности у взрослого трудоспособного и детского населения (суммарно до 490 сл./1000).

Таким образом, представленные результаты научных работ целиком и полностью посвящены расширению возможностей обеспечения успешных практик управления рисками причинения вреда (ущерба) в интересах защиты охраняемых законом ценностей – жизни и здоровья граждан и направлены на достижение ключевых национальных целей развития РФ. Оцифрованная версия прогноза (цифровая платформа) как многоуровневая каскадная модель является инструментарием научного анализа гигиенической ситуации с параметризацией ожидаемых негативных исходов, определяет способы их коррекции и профилактики, что повышает надежность гигиенических оценок и обоснованность управленческих решений.

**Выводы.** Разработана, апробирована научно-методическая основа и создана цифровая платформа

прогноза риск-ассоциированных негативных эффектов на различных уровнях организации живого: от молекулярного до популяционного.

Многоуровневая архитектура биоинформационного распознавания ответа обеспечивает переход от контактного исследования к численному эксперименту и количественному прогнозированию без информационных потерь.

Результаты исследования патогенетических механизмов модифицирующего действия химических контаминантов на белково-генетические и органно-системные компоненты ответа повышают надежность гигиенических оценок и эффективность социально-гигиенического мониторинга и контрольно-надзорной деятельности по достижению социально-значимых результатов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы и перспективы развития методологии анализа риска в условиях современных вызовов безопасности для здоровья населения Российской Федерации // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 4–18. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.01
2. Потери лет жизни вследствие смертности от заболеваний мочевыделительной системы в промышленном регионе Казахстана с загрязнением атмосферного воздуха / Ш.С. Бибитова, Ж.Ж. Галиакпарова, М.А. Жаксылык, И.В. Лопуха, Р.Н. Оралова, А.К. Сандыбаева, Ж.У. Хашимов, Н.К. Дюсембаева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 2. – С. 120–129. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-2-120-129
3. Анализ отдельных перспективных направлений развития оценки риска для здоровья населения в Российской Федерации (обзор литературы) / М.Ю. Мозганов, Н.И. Николаева, А.С. Филин, В.В. Малышек, Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 1. – С. 76–80. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-1-76-80
4. Современные вызовы и пути совершенствования оценки и управления рисками здоровью населения / В.Н. Ракитский, С.В. Кузьмин, С.Л. Авалиани, Т.А. Шашина, Н.С. Додина, В.А. Кислицин // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 23–29. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.03
5. Методические подходы к оценке и прогнозированию индивидуального риска здоровью при воздействии комплекса разнородных факторов для задач персонализированной профилактики / М.А. Землянова, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, О.Ю. Устинова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 34–43. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-1-34-43
6. Методический подход к организации мониторинга общественного здоровья Российской Федерации / Т.П. Васильева, А.В. Ларионов, С.В. Русских, А.Б. Зудин, Р.В. Горенков, М.Д. Васильев, А.А. Костров, А.А. Хапалов // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2022. – № 7. – С. 7–17. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-7-17
7. Методический подход к составлению классификатора вызовов общественному здоровью / Т.П. Васильева, А.В. Ларионов, С.В. Русских, А.Б. Зудин, А.Е. Васюнина, М.Д. Васильев, В.М. Ротов // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2024. – Т. 32, № 2. – С. 7–17. DOI: 10.35627/2219-5238/2024-32-2-7-17
8. Модифицирующее влияние факторов среды обитания на течение эпидемического процесса COVID-19 / Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова, С.В. Клейн, А.Н. Летюшев, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, М.В. Глухих // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 11. – С. 1274–1282. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1274-1282
9. Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Медицина и здравоохранение / под ред. Л.М. Гохберга, Л.М. Огородовой. – М.: Министерство образования и науки Российской Федерации, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 2014. – 48 с.
10. Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility // EMBO Rep. – 2011. – Vol. 12, № 7. – P. 620–622. DOI: 10.1038/embor.2011.125
11. Rappaport S.M. Discovering environmental causes of disease // J. Epidemiol. Community Health. – 2012. – Vol. 66, № 2. – P. 99–102. DOI: 10.1136/jech-2011-200726
12. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Долгих О.В. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 6–12. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-1-6-12
13. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects // Mol. Cell. Proteomics. – 2002. – Vol. 1, № 11. – P. 845–867. DOI: 10.1074/mcp.r200007-mcp200
14. Statistical analysis of variation in the human plasma proteome / T.H. Corzett, I.K. Fodor, M.W. Choi, V.L. Walsworth, K.W. Turteltaub, S.L. McCutchen-Maloney, B.A. Chromy // J. Biomed. Biotechnol. – 2010. – Vol. 2010. – P. 258494. DOI: 10.1155/2010/258494

15. Ahmad A., Imran M., Ahsan H. Biomarkers as Biomedical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1630. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061630
16. Социально-гигиенический мониторинг на современном этапе: состояние и перспективы развития в сопряжении с риск-ориентированным надзором / Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кирьянов, Д.В. Горяев, С.В. Клейн // *Анализ риска здоровью*. – 2016. – № 4. – С. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.01
17. Агамагомедова С.А. Риск-ориентированный подход при осуществлении контрольно-надзорной деятельности: теоретическое обоснование и проблемы применения // *Сибирское юридическое обозрение*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 460–470. DOI: 10.19073/2658-7602-2021-18-4-460-470
18. A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL / A.L. Cooke, J. Morris, J.T. Melchior, S.E. Street, W.G. Jerome, R. Huang, A.B. Herr, L.E. Smith [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2018. – Vol. 59, № 7. – P. 1244–1255. DOI: 10.1194/jlr.M085332
19. Guo Q., Zhang C., Wang Y. Overexpression of apolipoprotein A-I alleviates endoplasmic reticulum stress in hepatocytes // *Lipids Health Dis.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 105. DOI: 10.1186/s12944-017-0497-3
20. Endogenous Human Proteins Interfering with Amyloid Formation / A.L. Gharibyan, S. Wasana Jayaweera, M. Lehmann, I. Anan, A. Olofsson // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 446. DOI: 10.3390/biom12030446
21. ApoA-I cleaved by transthyretin has reduced ability to promote cholesterol efflux and increased amyloidogenicity / M.A. Liz, C.M. Gomes, M.J. Saraiva, M.M. Sousa // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48, № 11. – P. 2385–2395. DOI: 10.1194/jlr.M700158-jlr200
22. Magalhães J., Eira J., Liz M.A. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2021. – Vol. 78, № 17–18. – P. 6105–6117. DOI: 10.1007/s00018-021-03899-3
23. Kim S.Y., Park S.C. Physiological antioxidative network of the bilirubin system in aging and age-related diseases // *Front. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 45. DOI: 10.3389/fphar.2012.00045
24. Bilirubin Decreases Macrophage Cholesterol Efflux and ATP-Binding Cassette Transporter A1 Protein Expression / D. Wang, A. Tosevska, E.H. Heiß, A. Ladurner, C. Mölzer, M. Wallner, A. Bulmer, K.-H. Wagner [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, № 5. – P. e005520. DOI: 10.1161/JAHA.117.005520

*Научно-методические основы итерационного прогноза риска и вреда здоровью человека при воздействии химических факторов среды обитания: от белковых мишеней до системных метаболических нарушений / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова, Е.В. Пескова // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 2. – С. 18–31. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.02*

UDC 57.044; 616.092  
DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.02.eng



Research article

## SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL GROUNDS FOR ITERATIVE PREDICTION OF RISK AND HARM TO HUMAN HEALTH UNDER CHEMICAL ENVIRONMENTAL EXPOSURES: FROM PROTEIN TARGETS TO SYSTEMIC METABOLIC DISORDERS

**N.V. Zaitseva<sup>1,2</sup>, M.A. Zemlyanova<sup>1</sup>, Yu.V. Koldibekova<sup>1</sup>, E.V. Peskova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya St., Perm, 614045, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Department of Medical Sciences, 14 Solyanka St., Moscow, 109240, Russian Federation

*Increasing the predictive potential of early diagnostics and correction of negative outcomes is becoming especially relevant for preventing and reducing personalized and population health risks, including those caused by environmental exposures. The purpose of the study was to develop scientific and methodological grounds for iterative numerical prediction of risk and harm to human health under chemical environmental exposures. The study design was based on the consistent implementation of an algorithm for system analysis of the development of negative effects under a chemical environmental exposure, from protein targets to systemic metabolic disorders. The in-depth examination covered more than 1 million people living under real long-term combined inhalation exposure at doses up to 5–10 RfC. About 350 digital multifactor models, including about 5.5 thousand parameters, were evaluated.*



*Structural bioinformation matrices were constructed to identify the sequence of response events at the molecular-cellular level. These events are initiated by the transformation of the protein-peptide profile of human blood plasma, which determine the metabolome. The study clarifies the elements of involvement of 20 target proteins in the pathogenesis of metabolic disorders associated with hypertension, dyslipidemia, obesity, hepatitis, and cognitive dysfunction associated with chemical combined exposure. The criteria for the safe content of 10 contaminants were substantiated, taking into account their combinations in human biological media. Predictive assessments of pathogenetic pathways were confirmed by the facts of their implementation at the cellular-tissue, organ and body level as metabolic disorders and existing diseases of the cardiovascular, nervous systems, lipoprotein metabolism, etc., proven to be associated with effects produced by airborne pollutants, including combined ones.*

*The study expands the existing methodological approaches to assessing combined effects of chemicals taking into account parameterized cause-effect relations of biomarkers of exposure and effects and quantitative assessment of additional cases of risk occurrence. Assessment of the developed digital models revealed that combined chemical exposures were predominantly synergic and emergent (up to 70 % cases). We developed conceptual grounds and architecture of iterative risk prediction and the development of risk-associated diseases, including real harm to health upon elevated expression of protein targets. Thus, the digitized version of the forecast (digital platform), as a multi-level cascade model, is a tool for scientific analysis of a hygienic situation with the parameterization of expected negative outcomes. It determines methods for their correction and prevention, which increases the reliability of hygienic assessments and the validity of management decisions.*

**Keywords:** health risk, caused harm, environmental factors, target proteins, negative effect, cascade model, cause-effect relations, forecast, digital platform.

## References

1. Onishchenko G.G. Development of the risk analysis methodology given the current safety challenges for public health in the Russian Federation: vital issues and prospects. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 4, pp. 4–18. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.01.eng
2. Bibitova Sh.S., Galiakparova Zh.Zh., Zhaksylyk M.A., Lopuha I.V., Oralova R.N., Sandybayeva A.K., Khashimov Zh.U., Dyussebaeva N.K. [et al.]. Lost years of life due to the mortality from diseases of the urinary system in the industrial region of Kazakhstan with air pollution. *Gigiena i sanitariya*, 2024, vol. 103, no. 2, pp. 120–129. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-2-120-129 (in Russian)
3. Mozganov M.Yu., Nikolaeva N.I., Filin A.S., Malyshek V.V., Onishchenko G.G. Analysis of some promising directions of the development of the public health risk assessment in the Russian Federation (review article). *Gigiena i sanitariya*, 2024, vol. 103, no. 1, pp. 76–80. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-1-76-80 (in Russian)
4. Rakitskii V.N., Kuz'min S.V., Avaliani S.L., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislitsin V.A. Contemporary challenges and ways to improve health risk assessment and management. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 3, pp. 23–29. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.03.eng
5. Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., Ustinova O.Yu. Methodological approaches to evaluation and prediction of individual risk to health under the exposure to a complex of different factors for tasks of personalized prophylaxis. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 1, pp. 34–43. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-1-34-43 (in Russian)
6. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Gorenkov R.V., Vasiliev M.D., Kostrov A.A., Khapalov A.A. Methodological Approach to Organizing Public Health Monitoring in the Russian Federation. *ZNiSO*, 2022, no. 7, pp. 7–17. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-7-17 (in Russian)
7. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Vasyunina A.E., Vasiliev M.D., Rotov V.M. Methodological Approach to Compiling a Classifier of Public Health Challenges. *ZNiSO*, 2024, vol. 32, no. 2, pp. 7–17. DOI: 10.35627/2219-5238/2024-32-2-7-17 (in Russian)
8. Zaitseva N.V., Popova A.Yu., Kleyn S.V., Letyushev A.N., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., Glukhikh M.V. Modifying impact of environmental factors on the course of an epidemic process. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 11, pp. 1274–1282. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1274-1282 (in Russian)
9. Prognoz nauchno-tekhnologicheskogo razvitiya Rossii: 2030. Meditsina i zdravookhranenie [Forecast of scientific and technological development of Russia: 2030. Medicine and healthcare]. In: L.M. Gokhberg, L.M. Ogorodova eds. Moscow, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, HSE University, 2014, 48 p. (in Russian)

© Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V., Peskova E.V., 2024

**Nina V. Zaitseva** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Marina A. Zemlyanova** – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher with the duties of the Head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Methods of Diagnostics (e-mail: zem@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>).

**Yulia V. Koldibekova** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory for Metabolism and Pharmacokinetics at the Department for Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques (e-mail: koldibekova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-15; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3924-4526>).

**Ekaterina V. Peskova** – Junior Researcher at the Laboratory of Biochemical and Nanosensory Diagnostics at the Department for Biochemical and Cytogenetic Methods of Diagnostics (e-mail: peskova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059>).

10. Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *EMBO Rep.*, 2011, vol. 12, no. 7, pp. 620–622. DOI: 10.1038/embor.2011.125
11. Rappaport S.M. Discovering environmental causes of disease. *J. Epidemiol. Community Health*, 2012, vol. 66, no. 2, pp. 99–102. DOI: 10.1136/jech-2011-200726
12. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V. Genomic, transcriptomic and proteomic technologies as a modern tool for health disorders diagnostics, associated with the impact of environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 1, pp. 6–12. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-1-6-12 (in Russian).
13. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol. Cell Proteomics*, 2002, vol. 1, no. 11, pp. 845–867. DOI: 10.1074/mcp.r200007-mcp200
14. Corzett T.H., Fodor I.K., Choi M.W., Walsworth V.L., Turteltaub K.W., McCutchen-Maloney S.L., Chromy B.A. Statistical analysis of variation in the human plasma proteome. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2010, vol. 2010, pp. 258494. DOI: 10.1155/2010/258494
15. Ahmad A., Imran M., Ahsan H. Biomarkers as Biomedical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 1630. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061630
16. Zaitseva N.V., May I.V., Kiryanov D.A., Goryaev D.V., Kleyn S.V. Social and hygienic monitoring today: state and prospects in conjunction with the risk-based supervision. *Health Risk Analysis*, 2016, no. 4, pp. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.01.eng
17. Agamagomedova S.A. Risk-Oriented Approach in the Implementation of Control and Supervision Activities: Theoretical Justification and Problems of Application. *Sibirskoe yuridicheskoe obozrenie*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 460–470. DOI: 10.19073/2658-7602-2021-18-4-460-470 (in Russian).
18. Cooke A.L., Morris J., Melchior J.T., Street S.E., Jerome W.G., Huang R., Herr A.B., Smith L.E. [et al.]. A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL. *J. Lipid Res.*, 2018, vol. 59, no. 7, pp. 1244–1255. DOI: 10.1194/jlr.M085332
19. Guo Q., Zhang C., Wang Y. Overexpression of apolipoprotein A-I alleviates endoplasmic reticulum stress in hepatocytes. *Lipids Health Dis.*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 105. DOI: 10.1186/s12944-017-0497-3
20. Gharibyan A.L., Wasana Jayaweera S., Lehmann M., Anan I., Olofsson A. Endogenous Human Proteins Interfering with Amyloid Formation. *Biomolecules*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 446. DOI: 10.3390/biom12030446
21. Liz M.A., Gomes C.M., Saraiva M.J., Sousa M.M. ApoA-I cleaved by transthyretin has reduced ability to promote cholesterol efflux and increased amyloidogenicity. *J. Lipid Res.*, 2007, vol. 48, no. 11, pp. 2385–2395. DOI: 10.1194/jlr.m700158-jlr200
22. Magalhães J., Eira J., Liz M.A. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2021, vol. 78, no. 17–18, pp. 6105–6117. DOI: 10.1007/s00018-021-03899-3
23. Kim S.Y., Park S.C. Physiological antioxidative network of the bilirubin system in aging and age-related diseases. *Front. Pharmacol.*, 2012, vol. 3, pp. 45. DOI: 10.3389/fphar.2012.00045
24. Wang D., Tosevska A., Heiß E.H., Ladurner A., Mölzer C., Wallnerv M., Bulmer A., Wagner K.-H. [et al.]. Bilirubin Decreases Macrophage Cholesterol Efflux and ATP-Binding Cassette Transporter A1 Protein Expression. *J. Am. Heart Assoc.*, 2017, vol. 6, no. 5, pp. e005520. DOI: 10.1161/JAHA.117.005520

Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V., Peskova E.V. Scientific and methodological grounds for iterative prediction of risk and harm to human health under chemical environmental exposures: from protein targets to systemic metabolic disorders. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 2, pp. 18–31. DOI: 10.21668/health.risk/2024.2.02.eng

Получена: 03.05.2024

Одобрена: 07.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024