

Учредитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Адрес учредителя и редакции:**

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

Редактор и корректор – М.Н. Афанасьева  
Технический редактор – М.М. Цинкер  
Переводчики – Н.В. Дубровская,  
Н.А. Трегубова

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

Выход в свет 30.03.2019.

Формат 90×60/8.

Усл. печ. л. 21,5.

Заказ № 41/2019.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Журнал зарегистрирован  
Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации ПИ № ФС 77-52552  
от 21.01.2013

Адрес издателя и типографии:  
614990, Пермь, Комсомольский пр., 29,  
к. 113, тел. 8 (342) 219-80-33

Отпечатано в Издательстве Пермского  
национального исследовательского  
политехнического университета (614990,  
Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113,  
тел. 8 (342) 219-80-33)

**Журнал распространяется по подписке**

**Подписной индекс журнала  
по каталогу «Межрегионального агентства  
подписки» «Почта России» – 04153**

ISSN (Print) 2308-1155

ISSN (Online) 2308-1163

ISSN (Eng-online) 2542-2308

Номер издается при финансовой поддержке  
Министерства образования и науки  
Пермского края

# АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Научно-практический журнал. Основан в 2013 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 – д.м.н. (г. Архангельск)

И.В. Бухтияров – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (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)

У.И. Кенесариев – чл.-корр. АМН Казахстана, д.м.н., проф.  
(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.Ю. Попова – д.м.н., проф. (г. Москва)

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

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

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

П.С. Спенсер – проф. (г. Портланд, США)

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

А. Тсакалоф – проф. (Ларисса, Греция)

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

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

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

Л.М. Шевчук – к.м.н. (г. Минск, Белоруссия)

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

П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

1

Январь 2019 март

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

*И.В. Гаевский, Н.В. Зайцева, И.В. Май,  
С.Т. Карымбаева, С.И. Сычик, Е.В. Федоренко*  
К ВОПРОСУ ОБ ОБЕСПЕЧЕНИИ  
РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО НАДЗОРА  
ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПОТРЕБИТЕЛЬСКОЙ  
ПРОДУКЦИИ НА ЕДИННОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ  
ПРОСТРАНСТВЕ ЕВРАЗИЙСКОГО  
ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

## АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ГИГИЕНЕ

*П.В. Трусов, Н.В. Зайцева, В.М. Чигвинцев*  
ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И  
ИСХОДА ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ  
ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ СРЕДЫ  
ОБИТАНИЯ НА ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ИММУННОЙ  
СИСТЕМЫ (НА ПРИМЕРЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ)

*С.Ф. Соснина, Н.Р. Кабилова,  
М.Э. Сокольников, П.В. Окатенко*  
РИСК ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ  
ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРСОНАЛА  
РАДИАЦИОННО ОПАСНОГО ПРОИЗВОДСТВА

*Г.В. Жунтова, Е.С. Григорьева, Т.В. Азизова*  
РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЖЕЛУДКА  
У РАБОТНИКОВ РАДИАЦИОННО ОПАСНОГО  
ПРЕДПРИЯТИЯ

*Т.А. Новикова, Ю.А. Алешина, А.Н. Данилов, В.Ф. Спирин*  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА  
И ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА  
ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ МУКОМОЛЬНОГО  
ПРОИЗВОДСТВА

*Е.В. Федоренко, Н.Д. Коломиец, Т.В. Мохорт,  
А.Н. Волченко, Е.Г. Мохорт, С.В. Петренко, С.И. Сычик*  
ИНФОРМИРОВАНИЕ О РИСКЕ КАК ЭЛЕМЕНТ  
УСТОЙЧИВОСТИ СТРАТЕГИИ ЛИКВИДАЦИИ  
ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В БЕЛАРУСИ

## АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*В.А. Мищенко, О.В. Ладыгин, И.П. Быков,  
Ю.А. Захарова, А.Г. Сергеев, И.А. Кшняев*  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЛЕЩЕВЫМ ВИРУСНЫМ  
ЭНЦЕФАЛИТОМ В РЯДЕ СУБЪЕКТОВ УРАЛЬСКОГО  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА С ПРОГНОЗНОЙ  
ОЦЕНКОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ  
НА КРАТКОСРОЧНЫЙ ПЕРИОД

*Е.В. Куклев, А.А. Ковалевская,  
Б.Л. Агапов, С.А. Щербакова*  
ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ  
ОПАСНОСТИ СОЧЕТАННЫХ ПРИРОДНЫХ  
ОЧАГОВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ, ВИРУСНЫХ  
И РИККЕТСИОЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Н.В. Шестопалов, А.Ю. Скопин,  
Л.С. Федорова, Т.В. Гололобова*  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ  
К УПРАВЛЕНИЮ РИСКОМ РАСПРОСТРАНЕНИЯ  
ИНФЕКЦИЙ С АЭРОЗОЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ  
ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

## PREVENTIVE HEALTHCARE: TOPICAL ISSUES OF HEALTH RISK ANALYSIS

*I.V. Gaevskiy, N.V. Zaitseva, I.V. May,  
S.T. Karymbaeva, S.I. Sychik, E.V. Fedorenko*  
ON METHODOICAL SUPPORT FOR RISK-ORIENTED  
SURVEILLANCE OVER CONSUMER PRODUCTS  
SAFETY ON THE UNIFIED ECONOMIC TERRITORY  
OF THE EURASIAN ECONOMIC UNION

## HEALTH RISK ANALYSIS IN HYGIENE

*P.V. Trusov, N.V. Zaitseva, V.M. Chigvintsev*  
ASSESSING RISKS OF ADVERSE CLINICAL COURSE  
AND OUTCOME OF AN INFECTIOUS DISEASE  
WITH MATHEMATICAL MODELING OF EXPOSURE  
TO ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE EXAMPLE  
OF ALUMINUM OXIDE

*S.F. Sosnina, N.R. Kabirova, M.E. Sokolnikov, P.V. Okatenko*  
THE RISK OF ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY  
IN CHILDREN OF WORKERS EMPLOYED  
AT RADIATION HAZARDOUS PRODUCTION

*G.V. Zhuntova, E.S. Grigor'eva, T.V. Azizova*  
RISK OF MORBIDITY WITH STOMACH  
CANCER AMONG WORKERS EMPLOYED  
AT RADIATION HAZARDOUS ENTERPRISE

*T.A. Novikova, Yu.A. Aleshina, A.N. Danilov, V.F. Spirin*  
CONTEMPORARY WORKING CONDITIONS  
AND ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL HEALTH RISK  
FOR WORKERS EMPLOYED AT FLOUR-GRINDING  
PRODUCTIONS

*E.V. Phedorenko, N.D. Kolomiets, T.V. Mokhort,  
A.N. Volchenko, E.G. Mokhort, S.V. Petrenko, S.I. Sychik*  
RISK COMMUNICATION AS A COMPONENT  
THAT PROVIDES STABILITY OF STRATEGY AIMED  
AT ELIMINATING DISEASES CAUSED BY IODINE  
DEFICIENCY IN BELARUS

## HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY

*V.A. Mishchenko, O.V. Ladygin, I.P. Bykov,  
J.A. Zakharova, A.G. Sergeev, I.A. Kshnyasev*  
MORBIDITY WITH TICK-BORNE VIRAL ENCEPHALITIS  
IN SOME REGIONS IN URALSKIY FEDERAL DISTRICT  
WITH PREDICTIVE ESTIMATE OF SHORT-TERM  
EPIDEMIOLOGIC SITUATION

*E.V. Kuklev, A.A. Kovalevskaya, B.L. Agapov, S.A. Scherbakova*  
ASSESSMENT OF POTENTIAL EPIDEMIC HAZARDS  
CAUSED BY COMBINED FOCI WITH BACTERIAL,  
VIRAL AND RICKETSIAL INFECTIONS

*N.V. Shestopalov, A. Yu. Skopin,  
L.S. Fedorova, T.V. Gololobova*  
DEVELOPING METHODOICAL APPROACHES  
TO MANAGING RISKS OF AIRBORNE INFECTIONS  
WITH AEROSOL CONTAGION

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

*Л.П. Минаева, А.И. Алёшкина, Ю.М. Маркова,  
А.С. Полянина, Т.В. Пичугина, И.Б. Быкова, В.В. Стеценко,  
Н.Р. Ефимочкина, С.А. Шевелева*  
ИЗУЧЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ЧАЯ И ЧАЙНЫХ  
ТРАВЯНЫХ НАПИТКОВ ПЛЕСНЕВЫМИ ГРИБАМИ –  
ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ ПРОДУЦЕНТАМИ  
МИКОТОКСИНОВ – ПЕРВЫЙ ШАГ К ОЦЕНКЕ РИСКА  
(СООБЩЕНИЕ 1)

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ**

*А.В. Воронков, Н.Б. Шабанова*  
ПРО/АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОЙ  
СУБСТАНЦИИ PIR-10 (ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИМИДИНА)  
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО  
СМОДЕЛИРОВАННОЙ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

**АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В СОЦИОЛОГИИ**

*Т.Н. Инглик, Н.М. Чернявская, Л.Б. Айбазова*  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ТАБАКОКУРЕНИЯ КАК ФАКТОРА РИСКА СРЕДИ  
РАБОТНИЦ ТОРГОВОЙ СФЕРЫ

**АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЗАДАЧАХ  
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*Л.И. Гречкина*  
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ  
КАК МАРКЕРОВ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА  
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
У ЮНОШЕЙ С РАЗНЫМ ТИПОМ САМОРЕГУЛЯЦИИ  
КРОВООБРАЩЕНИЯ

*М.В. Авдеева, Ю.А. Кренева, В.П. Панов, В.Н. Филатов,  
А.В. Мельцер, Л.А. Карасаева*  
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ  
СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖИТЕЛЕЙ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

*И.А. Новикова, Л.А. Некрутенко, Т.М. Лебедева,  
О.В. Хлынова, Е.А. Шишкина*  
ПАЦИЕНТ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА:  
ФАКТОРЫ РИСКА НОВЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ  
КАТАСТРОФ

**АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**

*М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев*  
РАСПОЗНАЮЩИЕ ГЛИКОПАТТЕРНЫ НК-КЛЕТКИ  
ПРОТИВ ОПУХОЛЕЙ НА ФОНЕ ЭПИДЕМИЧЕСКИ  
ЗНАЧИМЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Т.С. Уланова, Т.Д. Карнажицкая, А.С. Зорина*  
ОБЗОР МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФТАЛАТОВ  
В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ  
РАННЕГО ВОЗРАСТА

**НОВЫЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ,  
НОРМАТИВНЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ  
ДОКУМЕНТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
В СФЕРЕ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ**

**АНОНС КНИГИ «ЧЕЛОВЕК В МЕГАПОЛИСЕ:  
ОПЫТ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ»**

**MEDICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS RELATED  
TO ASSESSMENT OF IMPACTS EXERTED  
BY RISK FACTORS**

**93** *L.P. Minaeva, A.I. Aleshkina, Y.M. Markova,  
A.S. Polyagina, T.V. Pichugina, I.B. Bykova, V.V. Stetsenko,  
N.R. Efimochkina, S.A. Sheveleva*  
STUDYING THE CONTAMINATION OF TEA  
AND HERBAL INFUSIONS WITH MOLD FUNGI  
AS POTENTIAL MYCOTOXIN PRODUCERS:  
THE FIRST STEP TO RISK ASSESSMENT  
(MESSAGE 1)

**TOXICOLOGICAL RESEARCH IN HEALTH RISK  
ASSESSMENT**

**103** *A.V. Voronkov, N.B. Shabanova*  
PRO/ANTIOXIDANT ACTIVITY OF A NEW PIR-10  
SUBSTANCE (PYRIMIDINE DERIVATIVE) UNDER  
EXPERIMENTALLY SIMULATED FOCAL CEREBRAL  
ISCHEMIA IN RATS

**HEALTH RISK ANALYSIS IN SOCIOLOGY**

**109** *T.N. Inglik, N.M. Chernyavskaya, L.B. Aybazova*  
EPIDEMIOLOGIC ASPECTS RELATED TO TOBACCO  
SMOKING AS RISK FACTORS FOR FEMALE WORKERS  
EMPLOYED IN RETAIL TRADE

**HEALTH RISK ANALYSIS RELATED  
TO ORGANIZATIONAL TASKS IN PUBLIC  
HEALTHCARE**

**118** *L.I. Grechkina*  
HEMODYNAMICS PARAMETERS AS RISK  
MARKERS OF POTENTIAL DISEASES  
IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND THEIR  
ASSESSMENT IN YOUNG MEN WITH DIFFERENT  
TYPES OF BLOOD CIRCULATION SELF-REGULATION

**125** *M.V. Avdeeva, Yu.A. Krenova, V.P. Panov,  
V.N. Filatov, A.V. Mel'tser, L.A. Karasaeva*  
RISK FACTORS THAT CAUSE DEVELOPMENT AND  
PROGRESSION OF DEGENERATIVE AND DYSTROPHIC  
DISEASES IN THE SPINAL COLUMN AS PER RESULTS  
OBTAINED DURING SCREENING TESTS ON PEOPLE  
LIVING IN SAINT PETERSBURG

**135** *I.A. Novikova, L.A. Nekrutenko, T.M. Lebedeva,  
O.V. Kchlynova, E.A. Shishkina*  
PATIENT AFTER CARDIAC INFARCTION:  
RISK FACTORS THAT CAN CAUSE NEW  
CARDIOVASCULAR DISASTERS

**ANALYTICAL REVIEWS**

**144** *M.V. Lakhtin, V.M. Lakhtin, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasiev*  
NK-CELLS THAT IDENTIFY GLYCOPATTERNS  
AND THEIR ANTI-TUMOR POTENTIAL AGAINST  
A BACKGROUND OF EPIDEMICALLY SIGNIFICANT  
VIRAL INFECTIONS

**154** *T.S. Ulanova, T.D. Karnazhitskaya, A.S. Zorina*  
TECHNIQUES FOR DETERMINING PHTHALATES  
IN FOOD PRODUCTS AIMED FOR INFANTS'  
NUTRITION: AN OVERVIEW

**164** **NEW LEGAL, REGULATORY  
AND METHODOLOGICAL DOCUMENTS ISSUED  
IN THE RF IN THE SPHERE OF HEALTH RISK  
ANALYSIS**

**172** **ANNOUNCEMENT. A NEW BOOK**

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 614.447-02745-004.413  
DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.01

Читать  
онлайн



## О МЕТОДИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО НАДЗОРА ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПОТРЕБИТЕЛЬСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ЕДИНОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ ПРОСТРАНСТВЕ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

И.В. Гаевский<sup>1</sup>, Н.В. Зайцева<sup>2</sup>, И.В. Май<sup>2</sup>, С.Т. Карымбаева<sup>1</sup>,  
С.И. Сычик<sup>3</sup>, Е.В. Федоренко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Евразийская экономическая комиссия, Департамент санитарных и фитосанитарных мер, Россия, 115114, г. Москва, ул. Летниковская, 2, стр.2

<sup>2</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>3</sup>Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

*Риск-ориентированный надзор как метод государственного регулирования безопасности потребительской продукции закреплен законодательствами всех государств-участников Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Метод предполагает концентрацию усилий контролирующих органов на объектах высокого риска для здоровья населения при параллельном снижении административных барьеров для объектов низкого риска. Актуальность исследования определена необходимостью разработки единообразных и тиражируемых методических подходов к организации риск-ориентированного надзора за продукцией в ЕАЭС. Это позволило бы при сохранении самостоятельных независимых систем национального государственного надзора получать взаимопризнаваемые, сопоставимые результаты и обеспечивать высокую степень доверия к полученным данным.*

*Цель исследования состояла в разработке алгоритма и системы методов для риск-ориентированной модели надзора за безопасностью потребительской продукции, обращаемой на едином рынке государств-членов ЕАЭС.*

*Выполнен анализ нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам оценки риска здоровью населения при обращении потребительской продукции; форм статистической отчетности, алгоритмов планирования контрольно-надзорных мероприятий, реализуемых в государствах-членах ЕАЭС, других странах и союзах. На примере Российской Федерации и Республики Беларусь проведен анализ результатов контрольно-надзорных мероприятий в изучаемой сфере, включая результаты более 3 млн лабораторных исследований продукции за трехлетний период (2014–2017 гг.).*

*Предложен алгоритм риск-ориентированной модели надзора за безопасностью продукции, включающий три основных шага (ступени): 1) категорирование деятельности юридических лиц или индивидуальных предпринимателей в сфере оборота потребительской продукции по потенциальному риску причинения вреда здоровью населения. Целью этапа является выделение объектов, подлежащих наиболее частым и углубленным проверкам со стороны государственных органов, уполномоченных в сфере безопасности продукции и охраны здоровья потребителей; 2) классификацию продукции по риску причинения вреда здоровью для формирования планов надзорных мероприятий. Цель этапа – формирование перечня наиболее «рисковых» групп товаров для документальной и лабораторной проверки в отношении конкретного хозяйствующего субъекта; 3) выделение приоритетных показателей для лабораторного сопровождения надзорных мероприятий на основании построения «профилей риска». Цель – оптимизация лабораторного сопровождения надзора, повышение его «адресности» через обоснование тех показателей продукции, по которым регистрируются наиболее частные нарушения нормативов (стандартов) и риск формирования нарушения здоровья потребителей при этом наиболее высок.*

*Для каждого шага алгоритма разработаны методики и программное обеспечение.*

**Ключевые слова:** потребительская продукция, риск-ориентированный надзор, методическое обеспечение.

© Гаевский И.В., Зайцева Н.В., Май И.В., Карымбаева С.Т., Сычик С.И., Федоренко Е.В., 2019

**Гаевский Игорь Владимирович** – директор, кандидат медицинских наук (тел.: +7 (495) 669-24-00).

**Зайцева Нина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-11-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Май Ирина Владиславовна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе (e-mail: may@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0976-7016>).

**Карымбаева Салия Токтогуловна** – заместитель директора (e-mail: karymbaeva@eecommission.org; тел.: +7 (495) 669-24-00).

**Сычик Сергей Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент, директор (e-mail: respch@rspch.by; тел.: +375-172-84-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

**Федоренко Екатерина Валерьевна** – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по сопровождению практического санитарно-эпидемиологического надзора и работе с ЕЭК (e-mail: afedorenko71@mail.ru; тел. +375-172-84-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

Договор о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 г. в части статьи 56 декларирует, что в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения государства-члены проводят согласованную политику в сфере применения санитарных мер. При этом санитарные меры применяются на основе принципов, имеющих научное обоснование в степени, необходимой для сохранения жизни и укрепления здоровья человека. Важнейшим направлением реализации согласованной политики является управление безопасностью продукции. На текущий момент концентрация внимания на безопасности потребительской продукции, обрабатываемой на едином экономическом пространстве ЕАЭС, является более чем актуальной задачей. Это связано с интенсивным развитием технологий (в том числе нанотехнологий), зачастую недостаточно изученных с гигиенической точки зрения [1, 2], появлением новых химических веществ [3–5] и биологических агентов [5, 6], напрямую включаемых в продукцию или контактирующих с ней, сохранением угрозы вторичного и третичного загрязнения потребительских товаров [7–9] и т.п.

Через достаточно глубокую и широкую базу санитарно-эпидемиологических требований, норм, закрепленных в единых санитарных требованиях и технических регламентах, государства-члены ЕАЭС обеспечивают критериальную базу безопасности продукции. Система гигиенических регламентов безопасности постоянно совершенствуется на базе новых научных данных и исследований [10]. Параллельно ведется поиск мер по снижению государственного вмешательства в бизнес и смягчению административных барьеров для производства и торговли. Баланс безопасности потребителей и государственного регулирования бизнеса может быть достигнут, в том числе, через широкое применение риск-ориентированной модели надзора. Основная цель такого надзора заключается в концентрации усилий государственных контролирующих органов на продукции, формирующей высокие риски для здоровья потребителей, и минимизации надзора за продукцией с низкими рисками [11–13].

Риск-ориентированный государственный контроль (надзор) закреплён в законодательных актах многих стран и интеграционных образований и эф-

фективно используется в разных сферах управления. К примеру, Регламент Европейского союза (EU) 2017/625<sup>1</sup> устанавливает, что компетентные надзорные органы при осуществлении контрольных мероприятий должны фокусировать внимание на объектах высокого риска, учитывая историю проверок и используя качественную информационную и методическую базу. К подготовке таких баз привлекаются, в частности, Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority – EFSA), Агентство по продовольствию и ветеринарии (Food and Veterinary Office – FVO) и пр. EFSA, например, обеспечивает методическую базу оценки риска продукции, систематически публикуя соответствующие руководства (Guidances Risk Assessment), которыми пользуются все заинтересованные в оценке безопасности продукции стороны: производители, дистрибьюторы, органы по оценке соответствия, органы контроля и надзора [14–16]. Законодательно закреплена обязательность информирования всех заинтересованных сторон об опасной продукции<sup>2</sup>. Риск-ориентированный надзор предусмотрен в законодательстве США, Канады и т.п. [17–20].

Государства-члены ЕАЭС также привержены идеям риск-ориентированного надзора [21, 22]. Так, статья 8.1. Федерального закона № 294-ФЗ Российской Федерации<sup>3</sup> закрепляет риск-ориентированный подход к организации государственного контроля в целях оптимального использования трудовых, материальных и финансовых ресурсов, задействованных при осуществлении государственного контроля (надзора), снижения издержек юридических лиц (ЮЛ), индивидуальных предпринимателей (ИП) и повышения результативности деятельности органов государственного контроля (надзора). В Республике Беларусь «Положение о порядке организации и проведения проверок», утвержденное указом Президента Республики Беларусь № 510 от 16.10.2009 г.<sup>4</sup>, утверждает критерии отнесения проверяемых субъектов к группе риска для назначения плановых проверок.

Кодекс Республики Казахстан № 375-V от 29 октября 2015 г. «Предпринимательский кодекс Республики Казахстан»<sup>5</sup> (глава 13, ст. 141) определяет, что государственный контроль и надзор про-

<sup>1</sup> Regulation (EU) 2017/625 of the European Parliament and of the Council of 15 March 2017 on Official Controls and Other Official Activities Performed to Ensure the Application of Food and Feed Law, Rules on Animal Health and Welfare, Plant Health and Plant Protection Products [Электронный ресурс]. – URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0625&from=EN> (дата обращения: 07.02.2019).

<sup>2</sup> Commission Regulation (EU) No 16/2011 of 10 January 2011: Laying down implementing measures for the Rapid alert system for food and feed [Электронный ресурс] // Official Journal of the European Communities. – 2011. – URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2011:006:FULL&from=EN> (дата обращения: 06.02.2019).

<sup>3</sup> Федеральный закон «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» № 294-ФЗ от 26.12.2008 г. (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_83079/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_83079/) (дата обращения: 01.02.2019).

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Беларусь № 510 от 16 октября 2009 г. «О совершенствовании контрольной (надзорной) деятельности в республике Беларусь» [Электронный ресурс]. – URL: [www.bgs.by/files/files/10.doc](http://www.bgs.by/files/files/10.doc) (дата обращения: 01.02.2019).

<sup>5</sup> Кодекс Республики Казахстан «Предпринимательский Кодекс Республики Казахстан» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 21.01.2019 г.) [Электронный ресурс]. – URL: [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=38259854](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=38259854) (дата обращения: 01.02.2019).

водится с учетом распределения проверяемых субъектов по четырем группам на основе оценки степени риска. Риск рассматривается как вероятность причинения вреда в результате деятельности проверяемого субъекта жизни или здоровью человека, окружающей среде, законным интересам физических и юридических лиц, имущественным интересам государства с учетом степени тяжести этого вреда.

Основанные на рисках системы планирования проверок закреплены законом Республики Армения «Об организации и проведении проверок в Республике Армения»<sup>6</sup> и законом Кыргызской Республики № 72 от 25 мая 2007 г. «О порядке проведения проверок субъектов предпринимательства»<sup>7</sup>.

Вместе с тем сохраняет свою актуальность разработка единообразных и тиражируемых методических подходов к организации риск-ориентированного надзора за продукцией. Наличие единой критериальной базы безопасности товаров и общих подходов к дифференциации (классификации, категорированию) объектов надзора по уровням риска позволило бы при сохранении самостоятельных независимых систем национального государственного надзора получать взаимопризнаваемые, сопоставимые результаты и обеспечивать высокую степень доверия к полученным данным.

Перечисленные положения определили стремление Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) выполнять разработку общих принципов построения и функционирования типовой риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности в части обеспечения безопасности продукции на территории Евразийского экономического союза. В 2017–2018 гг. силами российских и белорусских специалистов в рамках проекта, поддержанного ЕЭК<sup>8</sup>, обоснованы подходы, которые могли бы быть использованы в рамках национальных систем контроля безопасности продукции в качестве унифицированной методической базы. Изложению данных подходов посвящена настоящая статья.

Цель исследования состояла в разработке алгоритма и системы методов для риск-ориентированной модели надзора за безопасностью потребительской продукции, обращаемой на едином рынке государств-членов ЕАЭС.

**Материалы и методы.** Алгоритм и систему методов разрабатывали с учетом положений нормативно-правовых актов и методических документов, относящихся к сфере оценки риска здоровью населения, обеспечения безопасности продукции (товаров) и осуществления контроля (надзора) за продук-

цией, обращаемой на рынке: порядка 200 нормативных и методических актов государств-членов ЕАЭС (Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Армения, Российская Федерация), документов международных организаций (в том числе Всемирной торговой организации, Комиссии Codex Alimentarius, Всемирной организации здравоохранения, Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН, Организации экономического сотрудничества и развития, Международной организации по стандартизации, Европейского комитета по стандартизации и т.п.). Изучение форм статистической отчетности, алгоритмов планирования контрольно-надзорных мероприятий, реализуемых в том числе при применении требований соглашения ВТО в части санитарных и фитосанитарных мер, стандартов Комиссии Codex Alimentarius и пр. позволило выбрать наиболее подходящие для государств-членов ЕАЭС источники данных для риск-ориентированной модели. При выполнении моделирования причинно-следственных связей между частотами нарушений обязательных требований к безопасности продукции и фактами нарушения здоровья потребителей были использованы данные государственной статистики России и Беларуси, включая анализ случаев причинения вреда здоровью потребителей. В основу ряда выводов и предложений легли результаты более 3 млн лабораторных исследований продукции за трехлетний период (2015–2017 гг.).

При постановке задачи по формированию модели риск-ориентированного надзора за продукцией исходили из того, что а) продукция сама по себе не является субъектом правоотношений; б) товары не появляются на потребительском рынке иначе как в результате действий юридических лиц (ЮЛ) и индивидуальных предпринимателей (ИП)<sup>9</sup>; в) безопасность продукции (товаров) подлежит управлению только через управление деятельностью ЮЛ или ИП.

Принимали во внимание следующие положения:

– плановый надзор за продукцией осуществляется в ходе контрольно-надзорных мероприятий в отношении ЮЛ и ИП. Следовательно, первоочередной задачей является установление, идентификация ЮЛ, ИП, формирующих высокие риски здоровью потребителей;

– в ходе собственно контрольно-надзорного мероприятия на хозяйствующем субъекте отсутствует возможность исследовать все товары. Значит важно априори иметь ориентировку: какие товары могут быть наиболее опасными, «рисковыми»;

<sup>6</sup> Закон Республики Армения № ЗР-60 от 12 июня 2000 г. «Об организации и проведении проверок в Республике Армения» [Электронный ресурс]. – URL: [http://base.spinform.ru/show\\_doc.fwx?rgn=3039](http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=3039) (дата обращения: 01.02.2019).

<sup>7</sup> Закон Кыргызской Республики № 72 от 25 мая 2007 г. «О порядке проведения проверок субъектов предпринимательства» [Электронный ресурс]. – URL: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/202105> (дата обращения: 01.02.2019).

<sup>8</sup> Научно-исследовательская работа «Риск-ориентированная модель надзора в области обеспечения безопасности продукции для здоровья человека». Шифр Н-17/197.

<sup>9</sup> Продукция, произведенная гражданами для личных целей и употребления в домохозяйствах не рассматривалась.

– соответствие товаров критериям безопасности определяется, как правило, инструментальными исследованиями, объем которых зачастую ограничен. В связи с этим актуально контролировать те параметры продукции, несоответствие которых гигиеническим нормативам наиболее вероятно и формирует наибольшие риски здоровью потребителя.

**Результаты и их обсуждение.** Предложен общий алгоритм риск-ориентированной модели надзора за безопасностью продукции, включающий три основных шага (ступени):

1) категорирование (классификации) деятельности ЮЛ или ИП, связанной с оборотом потребительской продукции, по потенциальному риску причинения вреда здоровью населения. Целью этапа является выделение объектов, подлежащих наиболее частым и углубленным проверкам со стороны государственных органов, уполномоченных в сфере безопасности продукции и охраны здоровья потребителей;

2) классификацию продукции по риску причинения вреда здоровью для формирования планов надзорных мероприятий. Цель этапа – формирование перечня наиболее «рисковых» групп товаров для документарной и лабораторной проверки в отношении конкретного ЮЛ или ИП;

3) выделение приоритетных показателей для лабораторного сопровождения надзорных мероприятий на основании построения «профилей риска». Цель – оптимизация лабораторного сопровождения надзора, повышение его «адресности» через обоснование тех показателей продукции, по которым регистрируются наиболее частые нарушения нормативов (стандартов) и риск формирования нарушения здоровья потребителей при этом наиболее высок.

Реализация предложенной модели ориентирована на то, чтобы в ходе надзорных мероприятий с максимальной вероятностью, доказательно, с использованием инструментальной поддержки, выявить именно небезопасную продукцию, продукцию с наибольшими рисками для здоровья потребителей.

Более детально алгоритм представлен на рисунке.

Первый этап – категорирование (классификации) деятельности ЮЛ или ИП в сфере оборота потребительской продукции по потенциальному риску причинения вреда здоровью населения предполагает наличие полной информации о поднадзорных объектах, которая систематизируется в форме реестров (реестров, кадастров, баз данных и т.п.). Реестры должны включать данные о видах осуществляемой ЮЛ или ИП деятельности, месте и сроках ее реализации, объемах производимой (реализуемой) продукции или предоставляемых услуг. Кроме того, крайне важным является накопление и систематизация результатов контрольно-надзорной деятельности, включая результаты документарных, визуальных и лабораторных исследований продукции, а также реестров случаев причинения вреда (или до момента их формирования – реестров показателей состояния здоровья населения). Реест-

ры рассматриваются как информационная база для расчета и прогнозирования вероятной частоты нарушения обязательных требований объектами, осуществляющими разные виды деятельности в сфере обращения продукции, и вероятности возникновения негативного ответа на нарушение обязательных требований (смерти, заболевания потенциального потребителя, нарушения санитарно-эпидемиологического благополучия).

Масштаб потенциальных негативных воздействий (то есть случаев нарушения здоровья) определяется собственно масштабом деятельности ЮЛ и ИП. Тяжесть случаев причинения вреда предложено оценивать в соответствии с рекомендациями ВОЗ по шкале от 0 до 1, где 1 – смерть, числа близкие к 1 рассматриваются как тяжелые нарушения здоровья близкие к 0 – как легкие нарушения здоровья, симптомы, синдромы и т.п. [23].

Методические подходы к классификации могут быть самыми разными, однако, как и любые методы оценки риска, должны учитывать как вероятность возникновения опасного события (нарушение нормативных уровней вредных факторов), так и тяжесть последствий этого влияния. С целью исключения или минимизации субъективных экспертных оценок предложено строить методику оценки риска на основе реальных данных статистики контрольно-надзорных мероприятий, данных об опасностях, сопровождающих деятельность ЮЛ и ИП и продукцию, находящуюся в обороте, статистике случаев причинения вреда или иных данных о нарушении здоровья, методах математического моделирования.

В полном соответствии с международными подходами предлагается оценивать риск как сочетание вероятности, тяжести и масштаба негативного воздействия по формуле (1):

$$R^I = \sum_i (p_i u_i) M, \quad (1)$$

где  $p_i$  – вероятность нарушения  $i$ -го требования (нормы) санитарного законодательства на производственных объектах, относящихся к  $i$ -му виду деятельности;  $u_i$  – показатель, характеризующий вред здоровью населения при нарушении  $i$ -го требования (нормы) санитарного законодательства на производственных объектах, относящихся к определенному виду деятельности, рассчитывается как

$$u_k = \sum_i \alpha_{ik} g_i,$$

где  $\alpha_i$  – показатель, отражающий изменение частоты заболеваемости или смертности при увеличении на единицу частоты нарушения законодательства по  $k$ -й статье законодательства;  $g_i$  – показатель, отражающий тяжесть  $i$ -го нарушения здоровья, измеряемый в диапазоне от 0 до 1;

$M$  – показатель, характеризующий численность населения, находящегося под воздействием деятельности объекта.

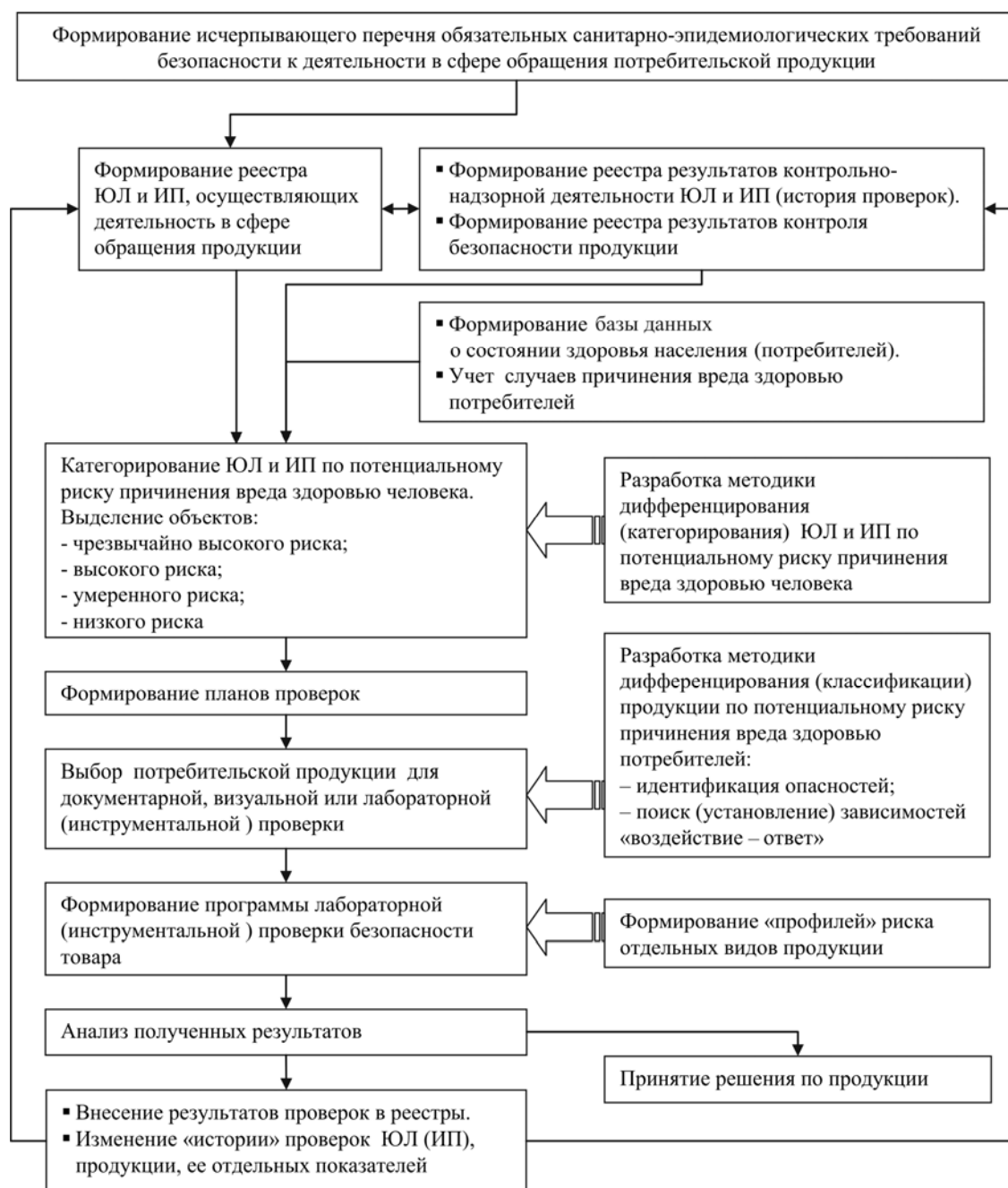


Рис. Общий алгоритм организации контрольно-надзорных мер с учетом классификации продукции по риску причинения вреда здоровью человека

Вероятность нарушения требований определяется на основании историй проверок ЮЛ и ИП и с учетом принципов «предосторожности» может приниматься на уровне 95%-го персентиля частот нарушений за ряд лет. Последнее предполагает, что недооценка риска по критерию «вероятность» возникновения нарушения обязательного требования будет иметь место не более чем для 5 % объектов надзора. (К примеру, анализ результатов контрольно-надзорных мероприятий Роспотребнадзора в 2014–2017 гг. на более чем 1000 объектах мелко-розничной торговли показал, что несоответствие санитарно-эпидемиологическим требованиям к пи-

щевым продуктам и контактирующим с ними материалам и изделиям регистрируется в среднем с частотой 0,58 на одну проверку. Максимальная частота составляет – 1,37; 95%-ный персентиль – 0,85 нарушений на одну проверку). Частота нарушений и учитываемый при классификации 95%-ный персентиль должны пересматриваться не реже одного раза в три года.

Второй составляющей величины риска деятельности хозяйствующего субъекта является вероятность и тяжесть ответа (вред здоровью потребителя). Обязательной процедурой на данном этапе будет идентификация опасности – максимально полное



описание факторов опасности и негативных последствий воздействия этих факторов. Расчет относительного вреда здоровью при нарушении обязательных требований безопасности ( $u_k^l$ ) выполняется на основе системного, в том числе экспертного, анализа причинно-следственных связей между частотой нарушений статей законодательства и распространенностью нарушений здоровья в виде смертности и первичной заболеваемости населения с учетом тяжести нарушений здоровья. Сложная, наукоемкая задача требует обращения к массивам данных о частотах нарушений и о состоянии здоровья населения.

Получаемые биологически оправданные математические модели подлежат обязательной проверке на статистическую значимость. Для оценки рисков используются только достоверные модели связи. В табл. 1 приведены примеры моделей, полученных в ходе исследования и использованных для последующей оценки риска продукции для

здоровья. При этом модели могут быть использованы многократно, а также дополняться и пересматриваться научными организациями с определенной периодичностью.

Численность населения, находящегося под воздействием деятельности производственного объекта, определяется как функция от мощности производственной деятельности поднадзорного объекта или предоставляемых услуг.

При наличии всех составляющих (частоты регистрируемых нарушений, величины вреда здоровью на единицу нарушения, численности населения под воздействием) деятельность поднадзорного объекта характеризуется определенной величиной риска.

Для классификации объектов надзора предложена шкала рисков, которая позволяет относить деятельность поднадзорного объекта к той или иной категории с учетом масштабов этой деятельности (табл. 2).

Таблица 1

Пример моделей причинно-следственных связей между частотой нарушения обязательных требований к деятельности, связанной с обращением пищевой потребительской продукции и нарушениями здоровья населения ( $a$  – случаев на одно нарушение), с оценкой потенциального вреда этих нарушений (выкопировка из системы моделей, полученных на основе анализа данных по 84 регионам Российской Федерации за 2014–2017 гг.)

Категория	Статья 52-ФЗ, требования которой нарушены	Нозология, класс болезней	Контингент	Параметры модели		Тяжесть нарушения ( $g$ )	Показатель, характеризующий вред здоровью при нарушении требований ( $u$ )
				$a$	$F$		
Деятельность по производству пищевых продуктов, общественного питания и торговли пищевыми продуктами – всего	Ст. 15	Гастрит и дуоденит	Взрослое население	0,00150	22,08	0,140	0,00021
	Ст. 15	Гастрит и дуоденит	Все население	0,00160	23,33	0,112	0,00018
	Ст. 17	Болезни органов пищеварения	Взрослое население	0,00930	8,12	0,161	0,00150
	Ст. 19	Болезни поджелудочной железы	Детское население	0,00910	7,65	0,441	0,00400
	Ст. 20	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	Взрослое население	0,03310	20,31	0,273	0,00902
Производство пищевых продуктов, включая напитки; производство табачных изделий	Ст. 17	Кишечные инфекции	Взрослое население	0,01950	18,44	0,016	0,00031
	Ст. 19	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	Детское население	0,00060	6,21	0,181	0,00012
			Все население	0,00011	6,85	0,196	0,00002
Деятельность в сфере общественного питания	Ст. 19	Неинфекционный энтерит и колит	Детское население	0,01690	13,13	0,372	0,00630
	Ст. 25	Гастрит и дуоденит	Взрослое население	0,00487	15,26	0,139	0,00068
		Гастрит и дуоденит	Все население	0,00444	13,37	0,126	0,00056
Торговля пищевыми продуктами, включая напитки, и табачными изделиями	Ст. 15	Гастрит и дуоденит	Взрослое население	0,00154	8,96	0,139	0,00022
		Гастрит и дуоденит	Все население	0,00165	8,15	0,126	0,00018
	Ст. 17	Болезни органов пищеварения	Взрослое население	0,00930	14,87	0,161	0,00150
	Ст. 19	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	Взрослое население	0,03450	20,12	0,288	0,00993

Таблица 2

## Шкала для классификации деятельности ЮЛ и ИП по степени потенциального риска причинения вреда здоровью

Класс опасности	Категория риска причинения вреда здоровью	Риск причинения вреда здоровью	Рекомендуемая частота плановых проверок
1-й	Чрезвычайно высокий	Более $1 \cdot 10^{-3}$	Наибольшая (в соответствии с законодательствами государств-членов ЕАЭС), например, не реже одного раза в год
2-й	Высокий	$10^{-4} < R \leq 1 \cdot 10^{-3}$	От одного раза в два года до одного раза в 5–7 лет
3-й	Значительный	$10^{-5} < R \leq 1 \cdot 10^{-4}$	
4-й	Средний	$10^{-6} < R \leq 1 \cdot 10^{-5}$	
5-й	Умеренный	$10^{-7} < R \leq 1 \cdot 10^{-6}$	
6-й	Низкий	$R < 10^{-7}$	Освобождаются от планового контроля

Категорирование объектов является основанием для дифференциации частоты и содержания плановых проверок. Предложено максимальную частоту проверок устанавливать для объектов чрезвычайно высокого и высокого риска, минимальную (или вообще освобождать от планового надзора) – для объектов низкого риска. Плановые проверки объектов чрезвычайно высокого, высокого риска и частично значительного риска предполагают выездной характер проверок и наличие лабораторного сопровождения.

Апробация подходов на примере российских объектов надзора показала, что из числа почти 100 тысяч поднадзорных государственному регулятору ЮЛ и ИП, реализующих деятельность в сфере общественного питания, порядка 2,5 % могут быть отнесены в объектам чрезвычайно высокого риска, 5,5 % – к объектам высокого риска. Именно эти объекты должны подлежать наиболее частому и системному контролю. Около 17,3 % составляют объекты значительного и 38,55 % – среднего риска. Для таких объектов должна быть установлена более низкая частота планового контроля. Почти 10 % объектов были отнесены к категории низкого риска, что позволяет освобождать такие объекты от планового надзора, высвобождая мощности контролирующего органа для концентрации усилий на объектах высокого риска. В сфере оптовой и розничной торговли (преимущественно пищевыми продуктами) доля объектов чрезвычайно высокого и высокого риска составила соответственно 2,1 и 4,87 %, доля объектов низкого риска – почти 20 %. Полученные данные удовлетворительно коррелируют с данными, отражаемыми в научной литературе, которые свидетельствуют, что доля объектов высокого риска, подлежащих максимально частому контролю со стороны надзорных органов, не превышает 8–10 % от общего числа подконтрольных государству объектов. При этом внеплановые проверки, проводимые по установленным законодательствами государств-членов ЕАЭС, не исключаются. Кроме того, риск-ориентированная модель может (и должна) предусматривать меры, как ужесточающие категорию

риска объекта (при выявлении значительных нарушений обязательных требований в ходе текущей проверки), так и смягчающие ее (при отсутствии нарушений обязательных требований, своевременном выполнении предписаний регуляторов и соблюдении иных закрепленных для данного процесса условий).

Риск-ориентированный надзор за деятельностью ЮЛ и ИП дополняется аналогичным подходом к надзору за продукцией, что позволяет контрольно-надзорным органам выбирать для документарных и лабораторных исследований продукцию наиболее высокого риска для здоровья.

Методические подходы позволяют количественно оценить риски как сочетание потенциальной частоты нарушений обязательных требований к продукции и относительного вреда для здоровья потребителя в случае конкретных нарушений требований. Формула для расчета риска пищевой продукции приведена ниже (2).

$$R'_{\text{пищ}} = \sum_i (p_i' u_i') W, \quad (2)$$

где  $p_i'$  – вероятность нарушений обязательных требований безопасности к пищевой продукции по  $i$ -му фактору опасности в ходе одной проверки. В качестве фактора опасности рассматриваются все исследуемые в продукции в ходе контрольно-надзорных мероприятий химические вещества, микробные и паразитарные агенты, радиологические показатели, генно-модифицированные организмы и т.д.;  $u_i'$  – относительный вред здоровью, формируемый нарушением санитарно-эпидемиологических требований к  $i$ -му фактору опасности пищевой продукции;  $W$  – коэффициент, характеризующий потребление пищевой продукции человеком.

Частота (вероятность) нарушений обязательных требований безопасности к продукции по  $i$ -му фактору опасности в ходе одной проверки определяется по данным статистики надзорного органа как отношение числа результатов исследований с нарушением требований и норм к общему числу исследований.

Вред оценивается по результатам либо моделирования причинно-следственных связей, либо по данным релевантной научной литературы. Примеры математических моделей связей «нарушение обязательных требований к безопасности пищевой продукции – нарушение здоровья потребителей» (из более чем 800 достоверных моделей, которые были получены в ходе выполнения данного исследования) приведены в табл. 3.

Универсальность методологии оценки риска делает последовательные шаги алгоритма взаимосвязанными и непротиворечивыми. Наполнение расчетов в государствах-членах ЕАЭС при единой методической базе может быть совершенно разным. Регистрируемая частота нарушений обязательных требований в разных регионах существенно различается, что определяется особенностями производства, хранения, транспортировки товаров до конечного потребителя.

Так, алкогольные и безалкогольные напитки, мед, тропические и субтропические плоды и ряд других товаров в Республике Армения классифицируются как «низко рисковая продукция», тогда как в Российской Федерации вероятность несоблюдения требований к безопасности этой продукции довольно высока. Такое несовпадение ни в коем случае не должно рассматриваться как противоречие. Вполне вероятно, что определенные группы товаров в государствах-членах ЕАЭС существенно отличаются друг от друга. Вместе с тем приоритеты соседей по

Евразийскому экономическому союзу могут быть интересны и важны для надзорных органов стран, ввозящих на свою территорию продукцию, произведенную на территории другого государства. Следует отметить, что применение единых методических подходов к выделению приоритетов, тем не менее, позволило бы реально оценить объективность оценок каждого из государств-членов ЕАЭС.

Третий этап алгоритма реализации риск-ориентированного надзора предполагает формирование профилей риска конкретного вида продукции для задач оптимизации лабораторного контроля. Под профилем риска понимается типовой для конкретного вида продукции спектр нормируемых показателей безопасности, по которым вероятность нарушения гигиенического норматива наиболее высока с учетом тяжести последствий этих нарушений.

Установление профиля риска продукции предполагает углубленный анализ многолетних результатов лабораторных исследований качества и безопасности продукции. Задачи: выделить группы (виды) товаров, которые характеризуются наиболее высокой вероятностью нарушений санитарно-гигиенических требований нормативов, выявляемых инструментальными методами, идентифицировать показатели, в отношении которых наиболее часто регистрируются нарушения обязательных требований безопасности; оценить потенциальный риск для здоровья потребителей при обращении продукции с выявленными нарушениями.

Таблица 3

Примеры параметров математических моделей «нарушения санитарных норм безопасности продукции – нарушения здоровья потребителей»

Продукция (группа)	Показатель с нарушением санитарных норм	Контингент населения	Нарушение здоровья	Параметр модели	
				$a^*$	$F$
Кондитерские изделия	Микробиологические показатели	Все население	Кишечные инфекции	12,99	16,22
Консервы	Микробиологические показатели	Все население	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	50,00	25,12
Консервы молочные	Микробиологические показатели	Детское население	Кишечные инфекции	19,81	17,17
Кремовые изделия	Микробиологические показатели	Детское население	Кишечные инфекции	10,47	12,43
Кремовые изделия	Микробиологические показатели	Старше трудоспособного возраста	Кишечные инфекции	0,28	6,88
Кремовые изделия	Микробиологические показатели	Трудоспособное население	Кишечные инфекции	8,96	8,98
Кулинарные изделия в торговой сети	Патогенные микроорганизмы	Все население	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	500,50	19,63
Мясо и мясные продукты	Антибиотики	Детское население	Неинфекционный энтерит и колит	12,21	17,11
Масложировая продукция	Пестициды	Старше трудоспособного возраста	Болезни печени	87,04	12,56
Овощи	Нитраты	Все население	Болезни крови, кроветворных органов	56,93	18,45

Примечание: \* прирост заболеваемости (сл./100 тыс.) при приросте частоты нарушения на 1 %.

К примеру, был выполнен анализ частот нарушений требований безопасности и проведена оценка рисков для здоровья при исследовании миграции химических примесей из строительных и отделочных материалов (порядка 3 тысяч образцов товаров 30 групп «Товарной номенклатуры внешнеэкономической деятельности» (ТН ВЭД) на территории Российской Федерации). Было установлено, что «рисковыми» факторами для здоровья потребителей являются формальдегид, фенол, хлористый водород и аммиак, которые формируют профили риска для продукции из групп ТН ВЭД 4410, 4411, 4412 (древесно-стружечные, древесно-волоконистые плиты, фанера прессованная и т.п.). Прочие нормируемые примеси (порядка 16 показателей) практически не регистрируются на уровнях выше нормативов и не формируют риски для здоровья населения.

Выявлено, что для материалов из группы 4814 (акриловые обои и т.п.) фактором риска является акрилонитрил, прочие мигрирующие нормируемые примеси не формируют значимые риски.

По целому ряду групп товаров (ТН ВЭД 3922), плетеные изделия и материалы для плетения – циновки, ширмы и т.п. (ТН ВЭД 4601), бумага, картон, целлюлозная вата и пр. (ТН ВЭД 4823), войлок, фетр (ТН ВЭД 5602), ковры и текстильные напольные покрытия из войлока тафтинговые или нетафтинговые (ТН ВЭД 5703–5705), настенные текстильные материалы (ТН ВЭД 5905) и т.п., анализ многолетних данных показал отсутствие необходимости планового системного лабораторного сопровождения: частота выявленных нарушений требований к миграции химических веществ составляла менее 0,01 %. При выявленных нарушениях кратность превышения норматива была незначительна – 1,1–2,0.

Повышение плотности контроля наиболее рискованной продукции и ориентация при формировании программ контроля на приоритетные показатели при снижении частоты измерений малорезультативных показателей в конечном итоге должно обеспечить рост безопасности потребительского рынка без повышения общих затрат на инструментальное сопровождение проверок.

Несомненно, лабораторный контроль по широкому спектру показателей необходим. Методические подходы предлагают проведение такого контроля либо в скрининговом режиме, когда расширенные исследования проводятся в отношении большого количества однородной продукции и направлены на формирование профиля риска товара, либо стохастически, по принципу случайной выборки – для оценки среднего уровня соблюдения гигиенических нормативов безопасности продукции. Доля таких исследований в соответствии с рекомендациями мировой практики может составлять порядка 20 % [34].

Результаты каждой проверки, выполненной в рамках предлагаемой модели, являются дополнением и расширением той базы данных, которая

явилась исходной для выделения приоритетов. Следует отметить, что именно такое построение системы обеспечивает поступательную результативность контроля и постепенное повышение общего качества товаров. В силу того, что приоритетные ЮЛ и ИП и наиболее небезопасные товары находятся под постоянным и системным контролем, в том числе лабораторным, именно эти товары должны постепенно «вымываться» из оборота, что должно привести к повышению общего уровня безопасности потребителей.

**Выводы.** Углубленный анализ законодательной базы и надзорной практики в сфере обращения потребительской продукции в Евразийском экономическом союзе показал, что в целом государства-члены ЕАЭС привержены идеям обеспечения безопасности потребительской продукции и минимизации рисков для жизни и здоровья населения. Законодательство практически всех государств предусматривает и оценку риска продукции, и ведение риск-ориентированного надзора. Данная ситуация может рассматриваться как благоприятная платформа для развития системы скоординированных взаимовыгодных действий по риск-ориентированному надзору за продукцией. Такая система позволила бы поднять межгосударственные отношения на новый, существенно более доверительный, объективный уровень и реально поставить барьеры продукции, опасной для здоровья населения. Модель позволяет минимизировать административные барьеры для продукции, не формирующей серьезные (существенные, высокие и прочие) риски потерь для здоровья потребителей на всем едином экономическом пространстве Союза.

Основываясь на принципах оценки риска как сочетания вероятности нарушения обязательных санитарных требований к продукции, а также вероятности и тяжести последствий этих нарушений, предложена модель организации риск-ориентированного надзора, которая может быть использована государствами-членами ЕАЭС в качестве методической базы для разработки национальных моделей надзора за продукцией.

Предложенная модель включает три взаимосвязанных модуля:

1. Классификация деятельности хозяйствующих субъектов, принимающих участие в обороте потребительской продукции, по потенциальному риску причинения вреда. Методическое обеспечение модуля позволяет выделить те юридические лица и/или индивидуальных предпринимателей, чья деятельность в сфере производства, торговли, общественного питания в наибольшей степени не соответствует требованиям санитарного законодательства и формирует риски здоровью потребителей, а также установить периодичность плановых проверок, адекватную рискам.

2. Классификация продукции по риску для здоровья потребителей.

Методическое обеспечение модуля на основании реальной частоты нарушения обязательных санитарных требований к продукции и последствий этих нарушений позволяет выделить те виды потребительской продукции, которые являются наиболее «рисковыми» для потребителей. Это позволяет в ходе плановых мероприятий выбирать для исследований именно приоритетные, наиболее опасные виды товаров.

3. Формирование риск-ориентированного дифференцированного лабораторного сопровождения плановых контрольно-надзорных мероприятий.

В поддержку модулей разработаны методики и программное обеспечение.

Апробация методики на примере Российской Федерации и Республики Беларусь показала ее принципиальную работоспособность. Вместе с тем унифицированные подходы к классификации продукции, равно как и модель риск-ориентированного надзора, могут в рамках ЕАЭС функционировать эффективно, если присутствуют все структурные элементы:

- информационная база надзора, которая представляет собой формализованные, верифицированные и структурированные данные о параметрах проверяемой продукции; о случаях нарушений обязательных требований к продукции; о последствиях этих нарушений; о доказательности связи нарушений здоровья именно с факторами опасности продукции;

- методический и математический аппарат, программные средства, позволяющие обрабатывать информационные массивы, получать простую статистику по результатам контрольно-надзорной деятельности (расчет частот нарушений в целом по видам продукции, факторам, производителям и т.п.), а также выполнять более наукоемкие операции: ус-

танавливать зависимости в системе «продукция – вред здоровью человека»; «меры по управлению рисками – характеристика риска продукции»; оценивать среднюю и максимальную ожидаемую тяжесть нарушений здоровья и т.п.;

- организационная структура, обеспеченная подготовленными кадрами, в функции которой входит сбор, обработка, анализ данных и информирование всех заинтересованных сторон о полученных результатах;

- налаженные каналы информационного обмена, по которым одни участники процесса передают в систему первичные данные (результаты контроля, включая протоколы лабораторных исследований, данные в случаях травм, отравлений, заболеваний, жалоб на продукцию и т.п.), а другие – в качестве обратной связи – «озвучивают» результаты оценки опасности или риска той или иной продукции. При этом предполагается, что информирование о рисках должно постепенно трансформироваться в более совершенную форму обмена данными – риск-коммуникации.

В целом система риск-ориентированного надзора за продукцией находится в стадии интенсивного развития. Взаимное открытие результатов контрольно-надзорных мероприятий, обмен данными, многостороннее информирование о случаях причинения вреда здоровью являются залогом дальнейшего совершенствования системы и создания барьеров на пути небезопасной продукции на общий рынок ЕАЭС.

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

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

### Список литературы

1. Малышева А.Г., Козлова Н.Ю., Юдин С.М. Неучтенная химическая опасность процессов трансформации веществ в окружающей среде при оценке эффективности применения технологий // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 490–497.
2. Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Нанотехнологии в производстве пищевых продуктов: оценка рисков // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № S3. – С. 174.
3. Позняковский В.М. Генетически модифицированные источники пищи: актуальность проблемы, технология создания, Вопросы безопасности и контроля // Техника и технология пищевых производств. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 58–65.
4. Камалиева Л.А. Опасные для жизни или здоровья потребителей лекарственные средства и спиртосодержащая продукция // Актуальные проблемы экономики и права. – 2011. – № 1. – С. 237–239.
5. Cadmium in food production systems: a health risk for sensitive population groups / J. Eriksson, I. Öborn, I.-M. Olsson, A. Oskarsson, S. Skerfving // Ambio. – 2005. – Vol. 34, № 4–5. – P. 344–351.
6. Хамидулина Х.Х., Замкова И.В., Касаткина Т.А. Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ // Токсикологический вестник. – 2006. – № 1. – С. 42–43.
7. Cardwell K.F., Henry S.H. Risk of exposure to and mitigation of effect of aflatoxin on human health: a west African example // Journal of Toxicology – Toxin Reviews. – 2004. – Vol. 23, № 2–3. – P. 217–247.
8. Абрамова Л.М. Новые данные по биологическим инвазиям чужеродных видов в Республике Башкортостан // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 16–27.
9. Новые и возвращающиеся паразитозы. Паразитарные болезни, передающиеся с продуктами питания / Т.И. Авдюхина, А.С. Довгалева, К.Д. Имамкулиев, Т.Н. Константинова, Т.М. Гузеева // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1–2. – С. 350.
10. Корешков В.Н., Шаккалиев А.А. О развитии системы технического регулирования в рамках Евразийской экономической интеграции // Компетентность. – 2017. – Т. 144, № 3. – С. 12–19.
11. Усманова Д.Р., Казамиров А.И. Риск-ориентированный подход в контрольно-надзорной деятельности органов исполнительной власти // Евразийский юридический журнал. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 69–70.

12. Bender W.J., Ayyub B.M. Risk-based cost control for construction // AACE International Transactions. – 2000. – P. 11.
13. Чаплинский А.В., Плаксин С.М. Управление рисками при осуществлении государственного контроля в России // Вопросы государственного и муниципального управления. – 2016. – № 2. – P. 7–29.
14. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants [Электронный ресурс] // EFSA Journal. – 2011. – Vol. 9 (5), № 2150. – P. 37. – URL: [www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm). DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2150 (дата обращения: 07.11.2017).
15. Beltoft V., Nørby K. Annual Report of preparatory work on the toxicological studies and animal feeding studies performed under the EFSA contract OC/EFSA/GMO/2014/01, Lot 2 during the period 1.3.2017 to 27.11.2018 // EFSA Supporting Publications. – 2019. – Vol. 16, № 2.
16. Olaru I., Waigmann E. Annual report of the EFSA Scientific Network for Risk Assessment of GMOs for 2017 // EFSA Supporting Publications. – 2018. – Vol. 15, № 2.
17. Scott J., Chen Yu. Risk-Based Sampling: Perspective from CFSAN, USA [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.foodprotection.org/upl/downloads/meeting/program-overview/573b2efdcffe3782270b.pdf> (дата обращения: 07.11.2017).
18. Richard O'Brien. U.S. Consumer Product Safety Commission. CPSC, Mexico City, December 2011 [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.profeco.gob.mx/educ\\_div/Presentation%20Richard%20O'Brien.pdf](https://www.profeco.gob.mx/educ_div/Presentation%20Richard%20O'Brien.pdf) (дата обращения: 07.11.2017).
19. Overview of health Canada consumer product safety program risk characterization method https [Электронный ресурс]. – 2017. – URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/legislation-guidelines/guidelines-policies/overview-health-canada-consumer-product-safety-program-risk-characterization-method.html> (дата обращения: 07.01.2019).
20. Appendix D. Food safety risk analysis [Электронный ресурс]. – URL: [http://www1.agric.gov.ab.ca/\\$Department/deptdocs.nsf/all/afs12301/\\$FILE/appendix\\_d\\_risk\\_analysis.pdf](http://www1.agric.gov.ab.ca/$Department/deptdocs.nsf/all/afs12301/$FILE/appendix_d_risk_analysis.pdf) (дата обращения: 07.11.2017).
21. Анализ правовой и методической базы риск-ориентированного надзора за продукцией, обращаемой на потребительском рынке: задачи и перспективы развития в Евразийском экономическом союзе / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.И. Сычик, Е.В. Федоренко, Л.М. Шевчук // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 4. – С. 4–22. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.01
22. Ульбрихт К., Джаманкулов Н. Система контроля безопасности пищевой продукции в Европейском союзе и Евразийском экономическом союзе // Торговая политика. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 41–84.
23. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Disability Weights. [Электронный ресурс]. – URL: [http://ghdx.healthdata.org/sites/default/files/record-attached-files/IHME\\_GBD\\_2016\\_DISABILITY\\_WEIGHTS\\_3.ZIP](http://ghdx.healthdata.org/sites/default/files/record-attached-files/IHME_GBD_2016_DISABILITY_WEIGHTS_3.ZIP) (дата обращения: 18.02.2019).

*К вопросу об обеспечении риск-ориентированного надзора за безопасностью потребительской продукции на едином экономическом пространстве Евразийского экономического союза / И.В. Гаевский, Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.Г. Карымбаева, С.И. Сычик, Е.В. Федоренко // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.01*

UDC 614.447-02745-004.413  
DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.01.eng

Read  
online



## ON METHODOICAL SUPPORT FOR RISK-ORIENTED SURVEILLANCE OVER CONSUMER PRODUCTS SAFETY ON THE UNIFIED ECONOMIC TERRITORY OF THE EURASIAN ECONOMIC UNION

**I.V. Gaevskiy<sup>1</sup>, N.V. Zaitseva<sup>2</sup>, I.V. May<sup>2</sup>, S.T. Karymbaeva<sup>1</sup>,  
S.I. Sychik<sup>3</sup>, E.V. Fedorenko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Eurasian Economic Commission, Department for Sanitary and Phytosanitary measures, build. 2, 2 Letnikovskaya Str., Moscow, 115114, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

<sup>3</sup>Scientific-Practical Hygiene Center, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Belarus

*Risk-oriented surveillance is a tool for state regulation over consumer products safety; it is fixed in the legislation of all the states belonging to the Eurasian Economic Union (EAEU). This approach involves concentrations of efforts by all controlling authorities on objects that cause high health risks for population with simultaneous easing off administrative barriers for those objects that cause insignificant risks. It is necessary to work out uniform and easy-to-replicate methodical approaches to organizing risk-oriented surveillance over products in the EAEU and it makes our research truly vital.*

*It would allow to preserve independent national surveillance systems and simultaneously obtain comparable results that would be recognized in all the member states thus ensuring high confidence in any obtained data.*

*Our research goal was to work out an algorithm and a system of procedures for risk-oriented surveillance over safety of consumer products distributed on the unified EAEU market.*

*We analyzed regulatory, legal, and methodical documents on issues related to assessing population health risks occurring when consumer products are distributed; forms of statistical reports and algorithms applied for planning control and surveillance activities in the EAEU member states, other countries and unions. We took data collected in Russia and Belarus to analyze results obtained during control and surveillance activities performed in the sphere including results of more than 3 million various laboratory examinations of consumer products conducted over 2014–2017.*

*We suggest an algorithm for risk-oriented surveillance over consumer products safety that includes three basic stages: 1) ranking of activities performed by juridical persons or private entrepreneurs in the sphere of consumer products distribution as per potential population health risks. The basic goal at this stage is to spot out objects that are subject to the most frequent and profound inspections performed by authorized governmental authorities entitled to check consumer products safety and protect population health; 2) products classification as per population health risks for drawing up surveillance activities schedules. The basic goal at this stage is to make up a list of the most "risky" groups of products for a documentary and laboratory inspection performed at a specific economic entity; 3) determining priority parameters for laboratory support of surveillance activities based on "risk profiles" creation. The goal at this stage is to optimize laboratory support provided for surveillance and to make it more "targeted" via substantiating those parameters of products that are related to the most frequently registered violation of standards and the greatest population health risks.*

*Procedures and software are developed for each stage in the suggested algorithm.*

**Key words:** consumer products, risk-oriented surveillance, methodical support.

## References

1. Malysheva A.G., Kozlova N.Yu., Yudin S.M. Neuchtennaya khimicheskaya opasnost' protsessov transformatsii veshchestv v okruzhayushchei srede pri otsenke effektivnosti primeneniya tekhnologii [The unaccounted hazard of processes of substances transformation in the environment in the assessment of the effectiveness of the application of technologies]. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 6, pp. 490–497.
2. Gmshinskii I.V., Khotimchenko S.A. Nanotekhnologii v proizvodstve pishchevykh produktov: otsenka riskov [Nanotechnology in food production: risk assessment]. *Voprosy pitaniya*, 2014, vol. 83, no. S3, 174 p.
3. Poznyakovskii V.M. Geneticheski modifitsirovannye istochniki pishchi: aktual'nost' problemy, tekhnologiya sozdaniya, voprosy bezopasnosti i kontrolya [Genetically modified sources of food: a problem urgency, technology of creation safety issues and the control]. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*, 2009, vol. 14, no. 3, pp. 58–65.
4. Kamaliev L.A. Opasnye dlya zhizni ili zdorov'ya potrebiteli lekarstvennye sredstva i spirtosoderzhashchaya produktsiya [Medications and alcohol-containing products hazardous for health and life of consumers]. *Aktual'nye problem ekonomiki i prava*, 2011, no. 1, pp. 237–239.
5. Eriksson J., Öborn I., Olsson I.-M., Oskarsson A., Skerfving S., Eriksson J. Cadmium in food production systems: a health risk for sensitive population groups. *Ambio*, 2005, vol. 34, no. 4–5, pp. 344–351.
6. Khamidulina Kh.Kh., Zamkova I.V., Kasatkina T.A. Novye svedeniya o toksichnosti i opasnosti khimicheskikh i biologicheskikh veshchestv [New information on toxicity and hazard of chemical and biological substances]. *Toksikologicheskii vestnik*, 2006, no. 1, pp. 42–43.
7. Cardwell K.F., Henry S.H. Risk of exposure to and mitigation of effect of aflatoxin on human health: a west African example. *Journal of Toxicology. Toxin Reviews*, 2004, vol. 23, no. 2–3, pp. 217–247.
8. Abramova L.M. Novye dannye po biologicheskim i nvaziyam chuzherodnykh vidov v Respublike Bashkortostan [New data on biological invasions of alien species in the Republic of Bashkortostan]. *Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan*, 2014, vol. 19, no. 4, pp. 16–27.

© Gaevskiy I.V., Zaitseva N.V., May I.V., Karymbaeva S.T., Sychik S.I., Fedorenko E.V., 2019

**Igor' V. Gaevskiy** – Candidate of Medical Sciences, Director of the Department for Sanitary, Phytosanitary, and Veterinary Measures (tel.: +7 (495) 669-24-00).

**Nina V. Zaitseva** – Academician, Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Supervisor (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 233-11-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Irina V. May** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director responsible for research work (e-mail: may@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0976-7016>).

**Saliya T. Karymbaeva** – Deputy Director of the Department for Sanitary, Phytosanitary, and Veterinary Measures (e-mail karymbaeva@eecommission.org; tel.: +7 (495) 669-24-00).

**Sergey I. Sychik** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific-Practical Hygiene Center (e-mail: respch@rspch.by; tel. +375 172-84-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

**Ekaterina V. Fedorenko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director responsible for support of practical sanitary-epidemiologic surveillance and work with the Eurasian Economic Commission (e-mail: afedorenko71@mail.ru; tel. +375-172-84-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

9. Avdyukhina T.I., Dovgalev A.S., Imamkuliev K.D., Konstantinova T.N., Guzeeva T.M. Novye i vozvrashchayushchiesya parazitozy. Parazitarnye bolezni, peredayushchiesya s produktami pitaniya [New and returning parasitosis. Parasitic diseases transmitted with food]. *Infektsiya i immunitet*, 2012, vol. 2, no. 1–2, 350 p.
10. Koreshkov V.N., Shakkaliev A.A. O razvitii sistemy tekhnicheskogo regulirovaniya v ramkakh Evraziiskoi ekonomicheskoi integratsii [On the development of a technical regulation system in the framework of Eurasian economic integration]. *Kompetentnost'*, 2017, vol. 144, no. 3, pp. 12–19.
11. Usmanova D.R., Kazamirov A.I. Risk-orientirovannyi podkhod v kontrol'no-nadzornoj deyatel'nosti organov ispolnitel'noi vlasti [The risk-oriented approach in control and oversight activities]. *Evraziiskii yuridicheskii zhurnal*, 2016, vol. 6, no. 97, pp. 69–70.
12. Bender W.J., Ayyub B.M. Risk-based cost control for construction. *AACE International Transactions*, 2000, 11 p.
13. Chaplinskii A.V., Plaksin S.M. Upravlenie riskami pri osushchestvlenii gosudarstvennogo kontrolya v Rossii [Risk Management in the State Control in Russia]. *Voprosy gosudarstvennogo i munitsipal'nogo upravleniya*, 2016, no. 2, pp. 7–29.
14. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. *EFSA Journal* 2011, vol. 9, no. 5, 2150, 37 p. Available at: [www.efsa.europa.eu/efsa-journal.htm](http://www.efsa.europa.eu/efsa-journal.htm), DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2150 (07.11.2017).
15. Beltoft V., Nørby K., Annual Report of preparatory work on the toxicological studies and animal feeding studies performed under the EFSA contract OC/EFSA/GMO/2014/01, Lot 2 during the period 1/3/2017 to 27/11/2018, *EFSA Supporting Publications*, 2019, vol. 16, no. 2.
16. Olaru I., Waigmann E., Annual report of the EFSA Scientific Network for Risk Assessment of GMOs for 2017, *EFSA Supporting Publications*, 2018, vol. 15, no. 2.
17. Scott J., Chen Yu. Risk-Based Sampling: Perspective from CFSAN, USA. URL: Available at: <https://www.food-protection.org/upl/downloads/meeting/program-overview/573b2efdcffe3782270b.pdf> (07.11.2017).
18. Richard O'Brien. U.S. Consumer Product Safety Commission. CPSC, Mexico City, December 2011. Available at: [https://www.profecogob.mx/educ\\_div/Presenciacion%20Richard%20O'Brien.pdf](https://www.profecogob.mx/educ_div/Presenciacion%20Richard%20O'Brien.pdf) (07.11.2017).
19. Overview of health Canada consumer product safety program risk characterization method, 2017. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/legislation-guidelines/guidelines-policies/overview-health-canada-consumer-product-safety-program-risk-characterization-method.html> (07.01.2019).
20. Appendix D. Food safety risk analysis. Available at: [http://www1.agric.gov.ab.ca/\\$Department/deptdocs.nsf/all/afs12301/\\$FILE/appendix\\_d\\_risk\\_analysis.pdf](http://www1.agric.gov.ab.ca/$Department/deptdocs.nsf/all/afs12301/$FILE/appendix_d_risk_analysis.pdf) (07.11.2017).
21. Zaitseva N.V., May I.V., Sychik S.I., Fedorenko E.V., Shevchuk L.M. Analysis of legal and methodological grounds for risk-oriented surveillance over consumer products: tasks and development prospects in the Eurasian Economic Union. *Analiz riska zdorov'yu*, 2017, no. 4, pp. 4–22. DOI:10.21668/health.risk/2017.4.01
22. Ul'bricht K., Dzhambankulov N. Sistema kontrolya bezopasnosti pishchevoi produktsii v Evropeiskom Soyuze i Evraziiskom ekonomicheskom soyuze [Food safety control system in the European Union and the Eurasian Economic Union]. *Torgovaya politika*, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 41–84.
23. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Disability Weights. Available at: [http://ghdx.healthdata.org/sites/default/files/record-attached-iles/IHME\\_GBD\\_2016\\_DISABILITY\\_WEIGHTS\\_3.ZIP](http://ghdx.healthdata.org/sites/default/files/record-attached-iles/IHME_GBD_2016_DISABILITY_WEIGHTS_3.ZIP) (18.02.2019).

Gaevskiy I.V., Zaitseva N.V., May I.V., Karymbaeva S.T., Sychik S.I., Fedorenko E.V. On methodical support for risk-oriented surveillance over consumer products safety on the unified economic territory of the eurasian economic union. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.01.eng

Получена: 15.02.2019

Принята: 10.03.2019

Опубликована: 30.03.2019





## ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ)

П.В. Трусов<sup>1</sup>, Н.В. Зайцева<sup>2</sup>, В.М. Чигвинцев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Комсомольский проспект, 29

<sup>2</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*Цель работы состоит в создании математической модели регуляции противовирусного иммунного ответа с учетом влияний, вызванных экспозицией химическими факторами различной природы. Анализ реакции организма на инфекцию проведен с учетом механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Построенная математическая модель позволяет описывать пространственное распределение иммунных и инфекционных агентов в различных органах и тканях с помощью учета времен запаздывания взаимодействия компонент процессов. Математическая модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, отдельные слагаемые которой описывают скоростные характеристики процессов, действующих на эволюцию развития инфекционного заболевания. В работе предложен алгоритм проведения эксперимента по идентификации ряда параметров влияния химических факторов на взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем. Проведен расчет динамики показателей иммунной и нейроэндокринной систем при вирусной инфекции в условиях экспериментальной экспозиции оксидом алюминия. Представленный подход выполнен в рамках концепции многоуровневой модели организма человека, учитывающей взаимодействия между системами и функциональное состояние включенных в рассмотрение органов в условиях воздействия на них неблагоприятных факторов различного генеза. Проведенное исследование дает качественное представление о причинах, объясняющих количественное изменение вирусного агента при иммунной реакции организма в условиях воздействия различных факторов. Данный подход может быть использован для уточнения параметров существующих популяционных моделей распространения и течения инфекций различного генеза и построения долгосрочного прогноза эпидемиологической ситуации, необходимого для проведения анализа риска инфекционных заболеваний, в том числе при воздействии на организм человека неблагоприятных факторов среды обитания.*

**Ключевые слова:** математическая модель, динамическая система, вирусное заболевание, врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, нейроэндокринная регуляция.

На данный момент является актуальной задача описания взаимосвязи систем адаптации, модифицирующих свою работу по сохранению оптимального состояния при изменяющихся внешних условиях. Проблема представляет значимый интерес для специалистов, изучающих механизмы нейроэндокринной регуляции и иммунных процессов [1, 2].

В существующих работах по данному направлению описываются разнообразные проявления взаимных регуляторных влияний рассматриваемых систем [3, 4]. В исследованиях описывается нейроэндокринная регуляция иммунной системы [5, 6] и управляющее влияние иммунной системы, например, через выделение цитокинов как на саму себя, так и на нейроэн-

© Трусов П.В., Зайцева Н.В., Чигвинцев В.М., 2019

**Трусов Петр Валентинович** – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой математического моделирования систем и процессов, главный научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: tpv@matmod.pstu.ac.ru; тел.: 8 (342) 239-16-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

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

**Чигвинцев Владимир Михайлович** – научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов, аспирант кафедры математического моделирования систем и процессов (e-mail: cvm@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

докринный контур регуляции [7, 8]. У специалистов по данной тематике сформировалось общее представление, что нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции представляют собой «мега»-регуляторную метасистему [9, 10], которая управляет сложным многоуровневым процессом регуляции в организме человека. Иммунная система выполняет защитные функции организма, в том числе – от вирусных инфекций, потери от которых составляют значимую долю в ущербе популяции от нарушений здоровья различного характера и являются значительной медико-социальной проблемой [11].

Техногенные факторы среды обитания могут привести к патоморфозу, ухудшить течение и исход инфекционных заболеваний [12, 13]. Испытывают влияние и регуляторные (иммунная и нейроэндокринная) системы: например, ранее показано [14, 15], что техногенные химические факторы оказывают негативное влияние на функционирование указанных систем.

Применяемые для изучения данных механизмов влияния методы наблюдения или экспериментальный подход с последующей статистической обработкой для оценки функциональных нарушений иммунной и нейроэндокринной систем при всей их значимости не позволяют в полной мере осуществлять анализ и оценку последствий, вызванных эффектом накопления функциональных нарушений в системах организма ввиду ограничений при выборе репрезентативных групп, сложности идентификации и детекции основных факторов и значительных материальных затрат при организации и проведении экспериментов.

Математическое моделирование является одним из наиболее эффективных подходов нахождения оптимальной стратегии по изучению, а также прогнозированию течения вирусных заболеваний. Описываемый подход позволяет сократить время и ресурсы, необходимые для решения поставленной задачи. Математические модели дают возможность проводить анализ влияния различных факторов и их сочетаний на индивидуальном и популяционном уровнях. Примером моделей такого типа могут служить математические модели прогнозирования, описывающие взаимосвязь между показателями здоровья человека и факторами среды обитания [16, 17, 18].

**Цель исследования** – разработка подходов для оценки реакций организма на инфекционное заболевание с учетом взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем в условиях влияния оксида алюминия при накоплении функциональных нарушений в организме человека.

**Материалы и методы.** Для изучения негативного влияния химических агентов на взаимодействие элементов иммунной и нейроэндокринной систем разработана экспериментальная методика по определению влияния факторов на активность иммунных клеток, осуществляющих защиту организма от инфекций.

В качестве влияющего фактора в работе выступает оксид алюминия. Техногенное загрязнение металлами относится к распространенным проблемам промышленно развитых территорий. При этом особенности влияния этой группы загрязнителей на здоровье населения определяются способностью изменять работу иммунных клеток, проявляя как подавляющее, так и стимулирующее действие на клетки иммунной системы, а также на производимые ими управляющие белки. Подавляющие эффекты соединений алюминия реализуются через угнетение функций иммунных клеток (Т- и В-лимфоцитов и макрофагов) и продукции управляющих белков, изменение соотношения количества иммунных клеток.

Эксперимент проводился на неразделенной популяции иммунных клеток – Т-хелперы (CD3/4), В-клетки (CD19/22), NK-клетки (CD16/56), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3/8) – выделенной из образца периферической крови человека. Рассматривался совокупный отклик популяции иммунных клеток на воздействие. Для оценки функциональности каждого вида клеток был выбран свой специфический показатель, отражающий работу только одного типа иммунных клеток.

В качестве действующих факторов, запускающих (регулирующих) процесс работы иммунных клеток, рассматривалось влияние управляющих элементов – интерлейкина-1, интерлейкина-2, кортизола, наличие вирусов (в качестве симулятора вирусов выступал раствор на основе гемагглютинаина и конканавалина, вызывающий аналогичную реакцию иммунной системы). Изменение функциональной активности изучаемой популяции иммунных клеток оценивалось по продукции специфичных управляющих белков.

Концентрация симулятора вирусной нагрузки (универсальный митоген на основе гемагглютинаина и конканавалина), используемого в экспериментальных работах, находилась в пределах 10–1000 мкг/мл. Действующие уровни интерлейкина-1 определялись исходя из данных об изменении концентрации цитокина у здоровых людей. Интервал нормы для интерлейкина-1 составляет 0–10 пг/мл. Уровни концентрации интерлейкина-2 определялись исходя из данных, полученных у здоровых людей и границ существующей нормы, и составили 10 и 100 пг/мл. Интервал нормы для кортизола – 138–635 нмоль/л. Анализировалось влияние двух уровней концентрации алюминия – 0,01 и 0,1 мг/л – при предельно допустимых концентрациях в воде – 0,2 мг/л.

Количество необходимых опытов определено исходя из необходимости учета влияния действующих факторов: интерлейкина-1, интерлейкина-2, кортизола, оксида алюминия и вирусной нагрузки. 16 опытов являются полуреplikой полного факторного эксперимента для пяти факторов. Общий вид искомой функции влияния факторов на продукцию клетками маркерных белков:

$$\begin{aligned}
y(x_i) = & b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + \\
& + b_{1,4}x_1x_4 + b_{2,4}x_2x_4 + b_{3,4}x_3x_4 + b_{1,5}x_1x_5 + \\
& + b_{2,5}x_2x_5 + b_{3,5}x_3x_5 + b_{4,5}x_4x_5 + b_{1,4,5}x_1x_4x_5 + \\
& + b_{2,4,5}x_2x_4x_5 + b_{3,4,5}x_3x_4x_5,
\end{aligned} \quad (1)$$

где  $y(x_i)$  – концентрация маркерного белка, характеризующего функциональную деятельность иммунных клеток;

$b_j$  – искомые коэффициенты модели;

$x_1$  – концентрация симулятора вирусной нагрузки;

$x_2$  – концентрация интерлейкина-1;

$x_3$  – концентрация интерлейкина-2;

$x_4$  – концентрация кортизола;

$x_5$  – концентрация оксида алюминия.

Все показатели были обезразмерены в пересчете на их максимальное значение, полученное в эксперименте, в результате чего все переменные математической модели имеют одинаковый порядок. Максимальная концентрация интерферона-гамма – 30,62 (пг/мл) и интерлейкина-8 (пг/мл).

Для описания взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем в условиях влияния оксида алюминия при накоплении функциональных нарушений в организме человека используется структурная схема, представленная на рис. 1, которая состоит из совокупности взаимосвязанных элементов систем, являющихся важнейшими составляющими в реакции организма на вирусную инфекцию. В модели учитывается функциональное состояние включенных в рассмотрение органов.

Ввиду сложности описываемых взаимодействий иммунной и нейроэндокринной систем в работе принят ряд упрощающих предположений, исполь-

зующихся при построении модели. Популяции клеток и вирусов предполагаются равномерно распределенными по эпителиальному слою органа-мишени в любой момент времени. Предполагается, что скорость изменения любой переменной модели определяется текущим значением всех переменных. На данный момент считается, что основные процессы регуляции динамики иммунной защиты происходят в трех локальных объемах: головном мозге (гипофизе, гипоталамусе), брюшной полости (надпочечниках) и объеме органа-мишени. Взаимодействие между данными локальными объемами происходит с запаздыванием по времени.

Запуск защитных механизмов производится после удаления макрофагами клеток, пораженных вирусом, сопровождается синтезом информационных молекул (цитокина) интерлейкина-1 [19]. Появление в крови повышенного содержания интерлейкина-1 способствует выработке Т-хелперами интерлейкина-2 и стимулирует специфические рецепторы гипоталамуса на выработку рилизинг-гормона кортиколиберина, который, действуя на переднюю долю гипофиза, вызывает секрецию аденокортикотропного гормона (АКТГ) [18]. АКТГ, попадая в кровь, стимулирует надпочечники к выработке кортизола, повышение концентрации которого по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию АКТГ и блокирует выработку интерлейкина-1.

Целью регуляторного воздействия интерлейкина-2 являются NK-клетки [20], цитотоксические Т-лимфоциты [21] и В-клетки [22]. Основная функция NK-клеток связана с уничтожением инфицированных клеток на ранних этапах защиты организма против вирусных инфекций. В данной работе учитывается

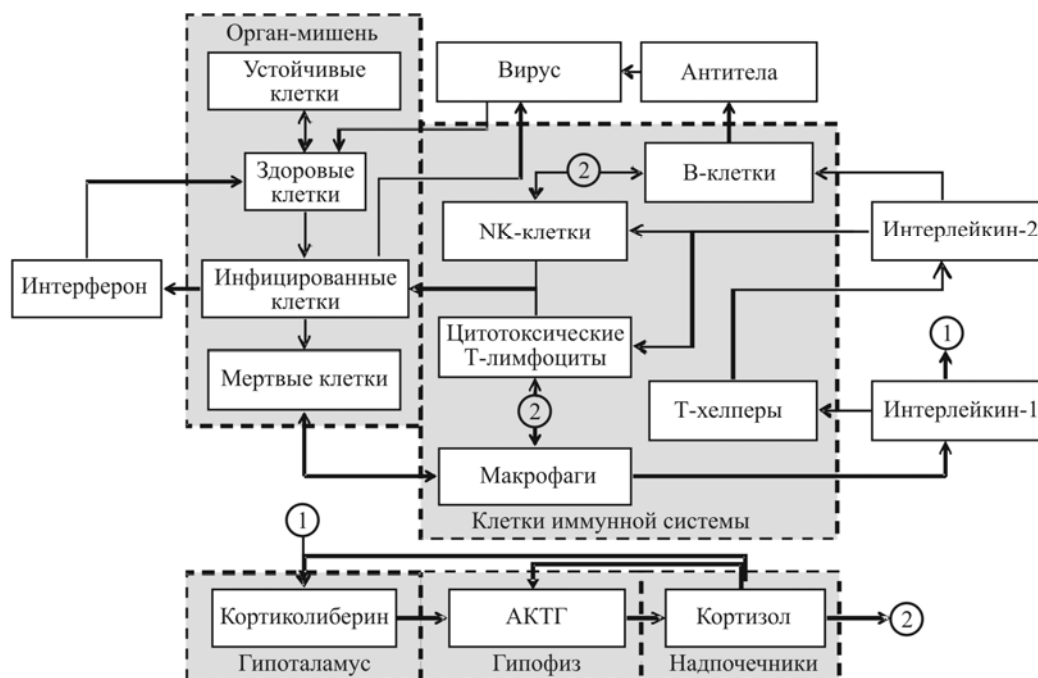


Рис. 1. Концептуальная схема функционирования иммунной и нейроэндокринной систем в случае вирусной инфекции

угнетающее влияние кортизола [23, 24] и стимулирующее влияние интерлейкина-2 [25] на NK-клетки.

Еще одним механизмом первичной противовирусной защиты организма является выработка зараженными клетками интерферона [23, 26]. Основными механизмами специфического приобретенного иммунного ответа являются производство В-клетками антител [27], связывающих свободные вирусы, и уничтожение зараженных вирусом клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами [23]. Кортизол ока-

зывает подавляющее действие на противовирусную активность рассматриваемых клеток.

Основываясь на приведенной выше схеме взаимодействия, математическую модель механизма регуляции с участием элементов иммунной и нейроэндокринной систем можно описать с помощью построенной модели – системы уравнений, состоящей из 18 обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка с запаздывающим аргументом (2):

$$\begin{cases}
 \frac{dC_{HE}}{dt} = k_1(C_{HE} + C_R)C_D + k_2C_R - k_3C_{HE}C_{IFN} - k_4C_{HE}C_V \\
 \frac{dC_I}{dt} = k_4C_{HE}C_V - k_5C_{NK}C_IC_{IL2} \left(1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) - \\
 - k_6C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) H(C_{CTL} - k_{46}) - k_7C_I \\
 \frac{dC_R}{dt} = k_3C_{HE}C_{IFN} - k_2C_R \\
 \frac{dC_{IFN}}{dt} = k_{10}C_I - k_{11}C_{HE}C_{IFN} - k_{12}C_{IFN} \\
 \frac{dC_D}{dt} = k_7C_I + k_5C_{NK}C_IC_{IL2} \left(1 - k_8 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) + \\
 + k_6C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) H(C_{CTL} - k_{46}) - k_{13}C_DC_M \\
 \frac{dC_V}{dt} = k_{14}C_I - k_{15}C_VC_A - k_{16}C_VC_{HE} - k_{17}C_V \\
 \frac{dC_M}{dt} = k_{18}F_b - k_{19}C_M \\
 \frac{dC_{IL1}}{dt} = k_{20}C_MC_D \left(1 - k_{21} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) - k_{22}C_{IL1} \\
 \frac{dC_{TH}}{dt} = k_{23}F_b - k_{24}C_{TH} \\
 \frac{dC_{IL2}}{dt} = k_{25}C_{TH}C_{IL1} - k_{26}C_{IL2} \\
 \frac{dC_{NK}}{dt} = k_{27}F_b - k_{28}C_{NK} \\
 \frac{dC_{CTL}}{dt} = k_{29} + k_{30}C_{CTL}C_{IL2} - k_{32}C_{CTL} - k_{31}C_{CTL}C_I \left(1 - k_9 \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) H(C_{CTL} - k_{46}) \\
 \frac{dC_B}{dt} = k_{46} + k_{33}C_BC_{IL2} - k_{34}C_B \\
 \frac{dC_A}{dt} = k_{35}C_B \left(1 - k_{36} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) H(C_B - k_{45}) - k_{37}C_VC_A - k_{38}C_A \\
 \frac{dC_{CRH}}{dt} = k_{48}F_h \left(1 - k_{39} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) (1 + k_{40}C_{IL1}) - k_{41}C_{CRH} \\
 \frac{dC_{ACTH}}{dt} = k_{49}F_p \left(1 - k_{42} \frac{C_K(t-T)}{k_{47} + C_K(t-T)}\right) C_{CRH} - k_{43}C_{ACTH} \\
 \frac{dC_K}{dt} = k_{50}F_aC_{ACTH}(t-T) - k_{44}C_K,
 \end{cases} \quad (2)$$

где  $C_{HE}$  – количество здоровых нерезистентных клеток органа-мишени (безразмерная величина);

$k_i$  – коэффициенты модели;

$C_R$  – количество устойчивых (резистентных) клеток органа-мишени (клеток);

$C_D$  – количество мертвых клеток органа-мишени (клеток);

$C_{IFN}$  – концентрация интерферона (МЕ/мл);

$C_V$  – концентрация вирусов (копий/мл);

$C_I$  – количество инфицированных клеток органа-мишени (клеток);

$C_{NK}$  – концентрация НК-клеток (естественные киллеры) (клеток/мл);

$C_{IL2}$  – концентрация интерлейкина-2 (пг/мл);

$C_K$  – концентрация кортизола (нанограмм/мл);

$T$  – время запаздывания (мин);

$C_{CTL}$  – концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов (клеток/мл);

$C_M$  – концентрация макрофагов (моноцитов) (клеток/мл);

$C_A$  – концентрация антител (милиМеждународных единиц/мл – мМЕ/мл);

$F_b$  – функциональная способность костного мозга, синтезирующая функция (безразмерная величина);

$C_{IL1}$  – концентрация интерлейкина-1 (пг/мл);

$C_{TH}$  – концентрация Т хелперов (клеток/мл);

$C_B$  – концентрация В-клеток (клеток/мл);

$C_{CRH}$  – концентрация кортиколиберина (пг/мл);

$F_h$  – функциональная способность гипоталамуса, синтезирующая функция (безразмерная величина);

$C_{ACTH}$  – концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ) (пикограмм/мл – пг/мл);

$F_p$  – функциональная способность гипофиза, синтезирующая функция (безразмерная величина);

$F_a$  – функциональная способность надпочечников, синтезирующая функция (безразмерная величина).

Взаимодействия между популяциями клеток и информационными молекулами организма основаны на клонально-селективной теории (теория Бернета, согласно которой в организме возникают клоны клеток (В-клетки), специфичных в отношении различных вирусов, вирус избирательно контактирует с соответствующим клоном, стимулируя выработку им антител), законе действующих масс (скорости реакций пропорциональны произведению концентрации веществ), использовании характеристик взаимодействия и марковских процессов гибели и возрождения.

Идентификация параметров модели была выполнена на основании экспериментальных данных, полученных при исследовании процесса инфицирования организма вирусом гриппа, значения параметров модели приведены в таблице.

Сложность и нелинейность уравнений модели делает ее трудной для получения аналитического решения. Для решения системы дифференциальных уравнений используется неявный численный метод Рунге – Кутты третьего порядка.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе результатов эксперимента по оценке влияния факторов на продукцию интерферона-гамма определено, что

Параметры математической модели взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем при вирусной инфекции

Параметр	Значение	Источник	Параметр	Значение	Источник
$k_1$	$2,35 \cdot 10^{-11}$ (1/клеток·день)	[28]	$k_{27}$	$1,1 \cdot 10^{14}$ (клеток/мл·день)	–
$k_2$	0,98 (1/день)	[29]	$k_{28}$	0,11 (1/день)	–
$k_3$	$1,1 \cdot 10^{-17}$ (мл/МЕ·день)	[30]	$k_{29}$	$4 \cdot 10^{15}$ (клеток/мл·день)	[29]
$k_4$	$2 \cdot 10^{-12}$ (мл/копий·день)	[29]	$k_{30}$	4,15 (мл/пг·день)	[29]
$k_5$	$2,5 \cdot 10^{-17}$ (мл <sup>2</sup> /клеток·пг·день)	–	$k_{31}$	$1,6 \cdot 10^{-11}$ (1/клеток·день)	[30]
$k_6$	$6,6 \cdot 10^{-18}$ (мл/клеток·день)	[30]	$k_{32}$	0,4 (1/день)	[29]
$k_7$	1,5 (1/день)	[31]	$k_{33}$	5,75 (мл/пг·день)	[29]
$k_8$	0,5 (б/р)	–	$k_{34}$	0,4 (1/день)	[29]
$k_9$	0,5 (б/р)	–	$k_{35}$	$7,56 \cdot 10^{12}$ (мМЕ/клеток)	[29]
$k_{10}$	$3,2 \cdot 10^6$ (МЕ/клетки·мл·день)	–	$k_{36}$	0,5 (б/р)	–
$k_{11}$	$1,01 \cdot 10^{-10}$ (1/клеток·день)	[30]	$k_{37}$	$8,6 \cdot 10^{-10}$ (мл/копий·день)	[30]
$k_{12}$	8 (1/день)	[30]	$k_{38}$	0,043 (1/день)	[29]
$k_{13}$	$10^{-14}$ (мл/клеток·день)	–	$k_{39}$	0,5 (б/р)	–
$k_{14}$	510 (копий/мл·клеток·день)	[31]	$k_{40}$	0,002 (мл/пг)	–
$k_{15}$	$8,6 \cdot 10^{-10}$ (мл/мМЕ·день)	[39]	$k_{41}$	3,767 (1/день)	[34]
$k_{16}$	$6,1 \cdot 10^{-12}$ (1/клеток·день)	[30]	$k_{42}$	0,5 (б/р)	–
$k_{17}$	1,7 (1/день)	[30]	$k_{43}$	0,7572 (1/день)	[35]
$k_{18}$	$3 \cdot 10^9$ (клеток/мл·день)	[29]	$k_{44}$	0,1972 (1/день)	[35]
$k_{19}$	0,03 (1/день)	[29]	$k_{45}$	$1,8139 \cdot 10^{20}$ (клеток/мл)	–
$k_{20}$	$2,94 \cdot 10^{-19}$ (пг/клеток <sup>2</sup> ·день)	[32]	$k_{46}$	$0,4 \cdot 10^{16}$ (клеток/мл)	[29]
$k_{21}$	0,5 (б/р)	–	$k_{47}$	3,055 (нг/мл)	[36]
$k_{22}$	0,1245 (1/день)	[33]	$k_{48}$	7,659 (пг/мл)	[34]
$k_{23}$	$5,8 \cdot 10^3$ (клеток/мл·день)	–	$k_{49}$	21 (пг/мл)	[35]
$k_{24}$	0,0058 (1/день)	–	$k_{50}$	3,055 (нг/мл)	[36]
$k_{25}$	$3,28 \cdot 10^{-7}$ (мл/клеток·день)	–	T	0,0132 (день)	[36]
$k_{26}$	0,248 (1/день)	–	–	–	–

наибольшее влияние имеет симулятор вирусной нагрузки. Средний нормированный показатель интерферона-гамма при низком уровне воздействия симулятора вирусной нагрузки составил  $0,225 \pm 0,058$ , при высоком уровне воздействия –  $0,323 \pm 0,086$  (между полученными средними значениями существует достоверная разница –  $p < 0,05$ ). Можно сделать вывод, что синтез интерферона-гамма стимулируется симулятором вирусной нагрузки, что согласуется с литературными данными.

Влияние низких концентраций симулятора вирусной нагрузки на продукцию интерферона-гамма значительно модифицируется действием кортизола. Данное явление согласуется с литературными данными о качественном влиянии кортизола [37]. Среднее нормированное значение интерферона-гамма при низком уровне воздействия симулятора вирусной нагрузки совместно с низкой концентрацией кортизола составляет  $0,277 \pm 0,098$ , при высоком уровне кортизола значение интерферона-гамма равно  $0,173 \pm 0,065$  (между полученными средними значениями существует достоверная разница –  $p < 0,05$ ). Графически данные значения показаны на рис. 2, а. Полученная разница может говорить о подавляющем действии кортизола при низких значениях влияющего фактора на иммунные клетки. При высоком значении симулятора вирусной нагрузки не выявлено значимых влияний кортизола.

Основную долю по производству интерферона-гамма в организме человека выполняют инфицированные клетки органа-мишени и NK-клетки. Проведенный эксперимент показал, что производство NK-клетками интерферона-гамма стимулируется управляющим белком, интерлейкином-2. Полученный результат согласуется с имеющимися в литературе данными. Средний нормированный показатель интерферона-гамма при низком уровне воздействия интерлейкина-2 составил –  $0,193 \pm 0,049$ , при высоком уровне воздействия –  $0,289 \pm 0,074$  (между полученными средними значениями существует достоверная разница –  $p < 0,05$ ).

В отличие от симулятора вирусной нагрузки, кортизол оказывает значимое влияние при высоком значении интерлейкина-2. Наблюдаемое различие действия можно объяснить тем, что в случае со стимулятором вирусной нагрузки кортизол подавляет иммунную реакцию на начальной стадии процесса, не давая запускаться всей последующей цепочке защиты организма при малых количествах вируса с целью экономии энергии организма. В случае интерлейкина-2 наличие его в высоких концентрациях может говорить о том, что запущены все защитные механизмы в организме. И кортизол осуществляет контролирующее действие в отношении выделения интерферона-гамма для удержания ответной реакции организма на инфекцию в нормативных рамках. В случае выхода иммунитета из этих рамок интерферон-гамма может наносить повреждение здоровым клеткам, усугубляя заболевание и расходуя повышенное количество энергии.

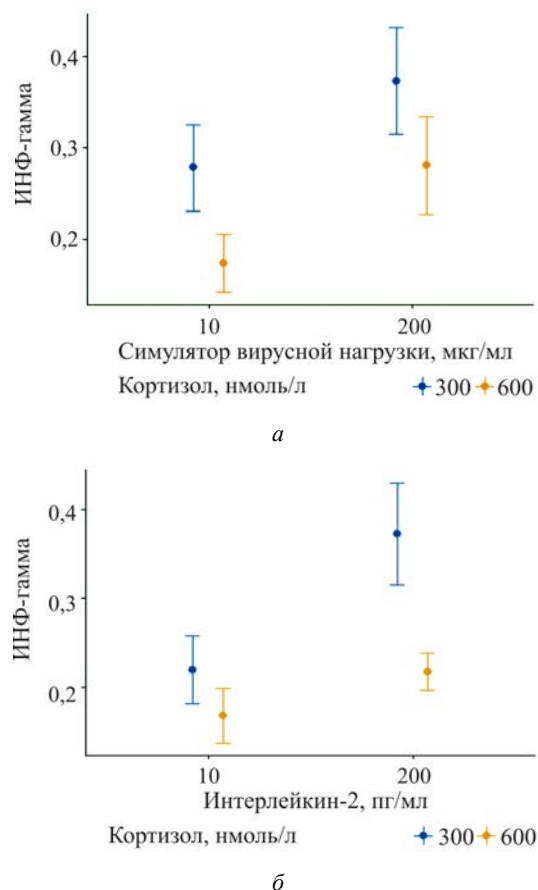


Рис. 2. Средние значения нормированных концентраций интерферона-гамма (ИНФ-гамма) с ошибкой среднего при различной концентрации: а – симулятора вирусной нагрузки с учетом действия кортизола; б – интерлейкина-2 с учетом действия кортизола

Средняя нормированная концентрация интерферона-гамма при высоком уровне воздействия интерлейкина-2 совместно с низкой концентрацией кортизола составляет  $0,372 \pm 0,14$ , при высоком уровне кортизола концентрация интерферона-гамма –  $0,217 \pm 0,048$  (между полученными средними значениями существует достоверная разница –  $p < 0,05$ ), графически данные значения показаны на рис. 2, б. Низкая концентрация кортизола не оказывает значимых влияний на производство интерферона-гамма, стимулированного интерлейкином-2.

С помощью метода наименьших квадратов (ПО Statistica 6.0) идентифицированы параметры модели влияния факторов (1). Для проверки адекватности модели экспериментальным данным проведен дисперсионный анализ. Характеристики полученной модели:  $R^2 = 0,187$  и  $p = 0,002$ . Используется упрощение полученного уравнения с помощью использования методики отбрасывания слагаемых, не вносящих достоверного вклада в значение концентрации интерферона-гамма, на основе критерия Акаике, и мало влияющих слагаемых на основании оценки их коэффициента эластичности. Уравнение (1) с уче-

том полученных значений коэффициентов переписывается в следующем виде:

$$y(x_i) = 0,35 + x_1(0,29x_4 - 0,32) + x_3x_5(0,72x_4 - 0,56), \quad (3)$$

где  $y(x_i)$  – нормированная концентрация интерферона-гамма, характеризующего функциональную деятельность иммунных клеток;

$x_1$  – нормированная концентрация симулятора вирусной нагрузки;

$x_3$  – нормированная концентрация интерлейкина-2;

$x_4$  – нормированная концентрация кортизола;

$x_5$  – нормированная концентрация оксида алюминия.

Полученная зависимость позволяет уточнить коэффициент  $k_{10}$  математической модели (2). Данное уточнение учитывает влияние оксида алюминия на ход инфекционного процесса.

Результаты моделирования для трех различных уровней оксида алюминия приведены на рис. 3. Различие в решениях системы уравнений происходит на этапе адаптивного ответа. Исходя из полученных результатов, при максимальном воздействии оксида алюминия (1 мг/л) происходит интенсивная борьба организма с вирусной инфекцией, но организму наносятся значимые повреждения. При среднем воздействии (0,1 мг/л) динамика изменения вирусов гриппа соответствует типичному среднему течению заболевания. При минимальном воздействии внешнего фактора (0,01 мг/л) заболевание длится дольше, но наносится меньший вред организму.

В случае, если оксид алюминия оказывает значительную стимуляцию производства НК-клетками интерферона-гамма, это позволяет большему числу клеток органа-мишени одновременно перейти в резистентное состояние. Это приводит к снижению количества здоровых клеток, используемых вирусами для инфицирования. Данный факт сокращает общее время заболевания, но не изменяет максимальную поврежденность органа-мишени, которым для выбранного для идентификации модели вируса являются верхние дыхательные пути.

Из оценки различий средних концентраций интерлейкина-8 при различных уровнях влияющих факторов установлено, что наибольшее влияние имеет интерлейкин-1. Средняя нормированная концентрация интерлейкина-8 при низком уровне воздействия интерлейкина-1 составила  $0,414 \pm 0,046$ , при высоком уровне воздействия –  $0,493 \pm 0,047$  (между полученными средними значениями существует достоверная разница –  $p < 0,05$ ). Можно сделать вывод, что синтез интерлейкина-8, характеризующий функциональность НК-клеток, стимулируется интерлейкином-1, что согласуется с литературными данными [38]. Влияние

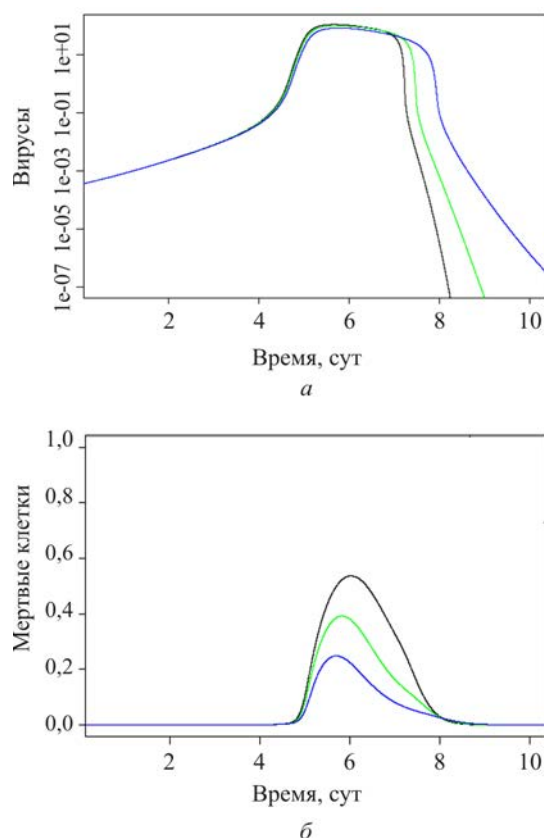


Рис. 3. Зависимость: а – концентрации вирусов в организме человека от времени при различных значениях концентрации алюминия; б – поврежденности органа-мишени от времени при различных значениях концентрации алюминия (синяя линия соответствует концентрации оксида алюминия 0,01 мг/л, зеленая – 0,1 мг/л, черная – 1 мг/л)

низких концентраций интерлейкина-1 на продукцию интерлейкина-8 значительно модифицируется действием кортизола. Данное явление согласуется с литературными данными о качественном влиянии кортизола на функциональность НК-клеток [40]. Средняя нормированная концентрация интерлейкина-8 при низком уровне воздействия интерлейкина-1 совместно с низкой концентрацией кортизола составляет  $0,448 \pm 0,08$ , при высоком уровне кортизола концентрация интерлейкина-8 равна  $0,38 \pm 0,049$  (между полученными средними значениями существует достоверная разница –  $p < 0,05$ ), графически данные значения показаны на рис. 4. Полученная разница может говорить о подавляющем действии кортизола при низких значениях влияющего фактора на иммунные клетки. При высокой концентрации интерлейкина-1 не выявлено значимых влияний кортизола.

Наблюдаемое различие действия можно объяснить тем, что кортизол подавляет иммунную реакцию на начальной стадии процесса, не давая запускаться всей последующей цепочке защиты организма при малых количествах вируса с целью экономии энергии организма.



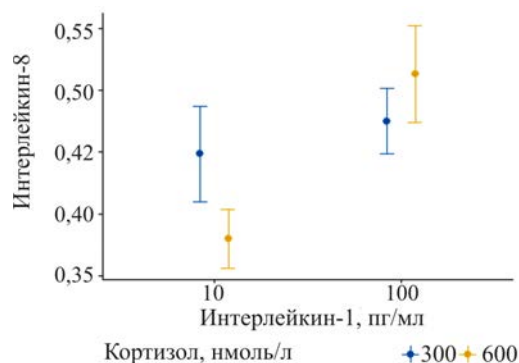


Рис. 4. Средние значения нормированных концентраций интерлейкина-8 с ошибкой среднего при различной концентрации интерлейкина-1 с учетом действия кортизола

Сходное влияние оказывает оксид алюминия на продукцию интерлейкина-8 при воздействии интерлейкина-1. Средняя нормированная концентрация интерлейкина-8 при низком уровне воздействия интерлейкина-1 совместно с низкой концентрацией оксида алюминия составляет  $0,453 \pm 0,082$ , при высоком уровне алюминия концентрация интерлейкина-8 равна  $0,374 \pm 0,042$  (между полученными средними значениями существует достоверная разница –  $p < 0,05$ ), графически данные значения показаны на рис. 5.

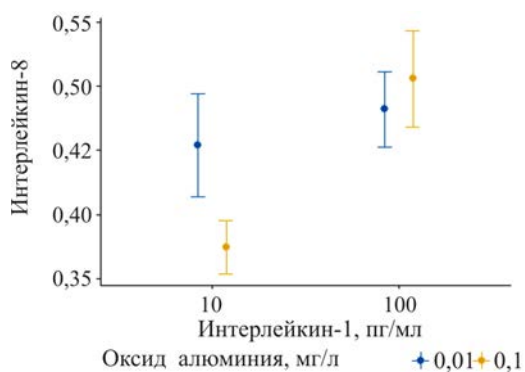


Рис. 5. Средние значения нормированных концентраций интерлейкина-8 с ошибкой среднего при различной концентрации интерлейкина-1 с учетом действия оксида алюминия

С помощью метода наименьших квадратов (ПО Statistica 6.0) идентифицированы параметры модели (1). Полученное уравнение можно переписать в следующем виде с учетом полученных значений коэффициентов:

$$y(x_i) = 0,35 + x_2(0,11 - 0,13x_4 - 0,11x_5), \quad (4)$$

где  $y(x_i)$  – нормированная концентрация интерлейкина-8, характеризующего функциональную деятельность иммунных клеток;

$x_2$  – нормированная концентрация интерлейкина-1;

$x_4$  – нормированная концентрация кортизола;

$x_5$  – нормированная концентрация оксида алюминия.

Полученная зависимость позволяет уточнить параметры изменения количества инфицированных клеток при иммунном ответе в системе уравнений (2). Слагаемое  $k_5 C_{NK} C_I C_{IL2}$  в уравнении (2) описывает разрушение инфицированных клеток органа-мишени с помощью NK-клеток, без образования новых вирусов.

Для оценки влияния на решение системы уровня воздействия оксида алюминия на функциональность NK-клеток используется функция с уточненным коэффициентом  $k_5$  с применением ранее полученной зависимости (4). Результаты моделирования для трех различных уровней оксида алюминия приведены на рис. 6.

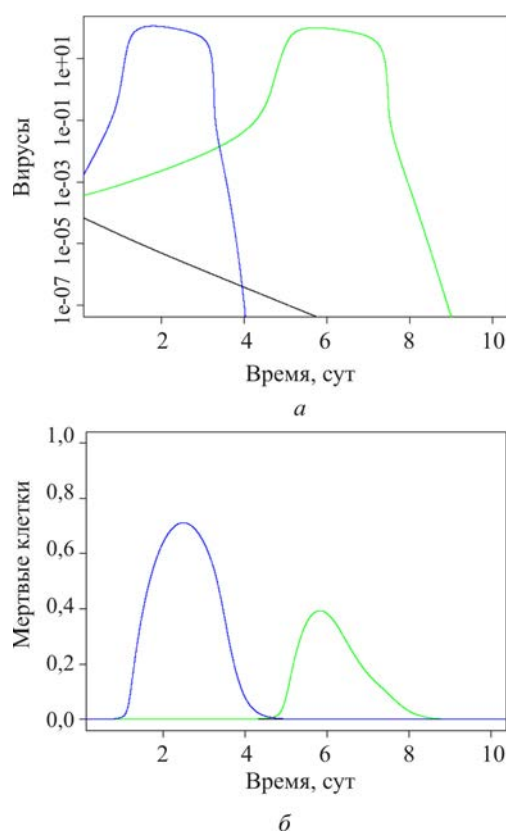


Рис. 6. Зависимость: а – концентрации вирусов в организме человека от времени при различных значениях концентрации алюминия; б – поврежденности органа-мишени от времени при различных значениях концентрации алюминия (черная линия соответствует концентрации оксида алюминия 0,01 мг/л, зеленая – 0,1 мг/л, синяя – 1 мг/л)

Исходя из полученных результатов, при минимальном воздействии оксида алюминия (0,01 мг/л) происходит быстрое выздоровление организма, без проявления симптомов заболевания. При среднем воздействии (0,1 мг/л) и тех же начальных условиях динамика изменения вирусов гриппа соответствует типичному среднему течению заболеванию. При зна-



чительном воздействии внешнего фактора (1 мг/л) происходит быстрое размножение вируса, которое приводит к достижению органом-мишенью границы фатальных повреждений органа. Существуют следующие градации соответствия поврежденности ткани органа-мишени клинической форме заболевания: повреждение менее 8–10 % ткани соответствует легкой форме болезни; 10–20 % – средней форме болезни; 20–25 % – тяжелой форме болезни; при повреждении свыше 25–30 % ткани органа-мишени вероятен летальный исход [39].

**Выводы.** Таким образом, представлена прогностическая математическая модель функционирования регуляторных систем в условиях вирусной инфекции, позволяющая учитывать воздействие химических факторов на ключевые элементы иммунитета. В работе предложен алгоритм проведения эксперимента по идентификации ряда параметров влияния химических факторов на взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем.

Результаты проведенного исследования особенностей иммунной регуляции в эксперименте показали взаимосвязи в системе иммунных управляющих эволюцией белков при сочетанном воздействии кортизола (эндокринного фактора) и алюминия (фактора химической природы). Построенная математическая модель продемонстрировала нелинейный характер выявленных закономерностей влияния химических и физиологических факторов различного генеза на функции иммунных клеток. Выявленные зависимости могут применяться для эффективного прогнозирования нарушений иммунного ответа и оценки межсистемного нейроэндокринного и иммунного взаимодействия, определяющего адаптационные резервы организма в условиях техногенных экспозиций.

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

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

### Список литературы

1. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: current knowledge and future perspectives // *Brain, behavior and immunity*. – 2007. – Vol. 21, № 1. – С. 1–8.
2. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress / T.W. Pace, L.T. Negi, D.D. Adame, S.P. Cole, T.I. Sivilli, T.D. Brown, M.J. Issa, C.L. Raison // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – № 34. – P. 87–98.
3. Ashley N.T., Demas G.E. Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions // *Hormones and Behavior*. – 2017. – Vol. 87. – P. 25–34.
4. Suarez E.C., Sundry J.S., Erkanli A. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control // *Brain, Behavior and Immunity*. – 2015. – № 44. – P. 137–147.
5. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // *Успехи современной биологии*. – 2011. – № 2. – С. 122–134.
6. Bellavance M., Rivest S. The neuroendocrine control of the innate immune system in health and brain diseases // *Immunological Reviews*. – 2012. – Vol. 248, № 1. – P. 36–55.
7. Miyake S. Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems // *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. – 2012. – Vol. 3. – № 1. P. 1–15.
8. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 166 с.
9. Chapman C.R., Tuckett R.P., Song C.W. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine and Immune Interactions // *Journal of Pain*. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 122–145.
10. Савилов Е.Д., Мальцев М.В. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С в условиях крупного промышленного города // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2007. – № 1. – С. 70–71.
11. Степаненко Л.А., Ильина С.В., Савилов Е.Д. Особенности состояния специфического иммунитета к управляемым инфекциям у детей (на примере кори и полиомиелита) в условиях воздействия техногенной нагрузки // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2007. – № 3. – С. 66–68.
12. Оценка состояния иммунной системы детского населения как маркера техногенного загрязнения окружающей среды / Л.А. Степаненко, М.Ф. Савченков, С.В. Ильина, Е.В. Анганова, Е.Д. Савилов // *Гигиена и санитария*. – 2016. – Т. 95, № 12. – С. 1129–1133.
13. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска // *Анализ риска здоровью*. – 2013. – № 1. – С. 73–81.
14. 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.
15. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей / Н.В. Зайцева, П.В. Трусов, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, М.Ю. Цинкер // *Анализ риска здоровью*. – 2013. – № 1. – С. 3–11.
16. A mathematical model of the immune and neuroendocrine systems mutual regulation under the technogenic chemical factors impact / N.V. Zaitseva, D.A. Kiryanov, D.V. Lanin, V.M. Chigvintsev // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2014. – Vol. 2014.

17. Circadian rhythm of interleukin-1 production of monocytes and the influence of endogenous and exogenous glucocorticoids in man / P. Zabel, H.J. Horst, C. Kreiker, M. Schlaak // *Klinische Wochenschrift*. – 1990. – Vol. 68, № 24. – P. 1217–1221.
18. Kerdiles Y., Ugolini S., Vivier E. T cell regulation of natural killer cells // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2013. – Vol. 210, № 6. – P. 1065–1068.
19. Activation of virus specific CTL clones: antigen-dependent regulation of interleukin 2 receptor expression / M.E. Andrew, A.M. Churilla, T.R. Malek, V.L. Braciale, T.J. Braciale // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 2, № 134. – P. 920–925.
20. Interleukin 2 receptors on human B cells. Implications for the role of interleukin 2 in human B cell function / A. Muraguchi, J.H. Kehrl, D.L. Longo, D.J. Volkman, K.A. Smith, A.S. Fauci // *The Journal of experimental medicine*. – 1985. – Vol. 161, № 1. – P. 181–97.
21. Demas G.E., Adamo S.A., French S.S. Neuroendocrine-immune crosstalk in vertebrates and invertebrates: Implications for host defence // *Functional Ecology*. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 29–39.
22. Haus E., Smolensky M.H. Biologic rhythms in the immune system // *Chronobiology international*. – 1999. – Vol. 16, № 5. – P. 581–622.
23. Mathematical model of antiviral immune response. I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B / G.I. Marchuk, R.V. Petrov, A.A. Romanyukha, G.A. Bocharov // *Journal of Theoretical Biology*. – 1991. – Vol. 151, № 1. – P. 1–40.
24. Bocharov G.A., Romanyukha A.A. Mathematical model of antiviral immune response III. Influenza A virus infection // *Journal of Theoretical Biology*. – 1994. – Vol. 167, № 4. – P. 323–360.
25. Joklik W.K., Fields B.N. ed. Interferons. – New York: Raven Press Publ., 1985. – P. 281–307.
26. Antibody-forming cells in the nasal-associated lymphoid tissue during primary influenza virus infection / S.I. Tamura, T. Iwasaki, A.H. Thompson, H. Asanuma, Z. Chen, Y. Suzuki, C. Aizawa, T. Kurata // *Journal of General Virology*. – 1998. – Vol. 79, № 2. – P. 291–299.
27. Keenan K.P., Combs J.W., McDowell E.M. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury // *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*. – 1983. – Vol. 42, № 1. – P. 231–252.
28. Bocharov G.A., Romanyukha A.A. Mathematical model of antiviral immune response III. Influenza A virus infection // *Journal of Theoretical Biology*. – 1994. – Vol. 167, № 4. – P. 323–360.
29. Жданов В.М., Букринская А.Г. Репродукция миксовирусов (вирусов гриппа и сходных с ними). – М.: Медицина, 1969. – 280 с.
30. Cytokine kinetics and other host factors in response to pneumococcal pulmonary infection in mice / Y. Bergeron, N. Ouellet, A. Deslauriers, M. Simard, M. Olivier, M. Bergeron // *Infection and Immunity*. – 1998. – Vol. 66, № 3. – P. 912–922.
31. Gloff C., Wills R. Pharmacokinetics and Metabolism of Therapeutic Cytokines. – New York: Plenum Press Publ., 1992. – P. 127–150.
32. Felig P., Frohman L. Endocrinology and metabolism. – New York: McGraw-Hill Publ., 2001. – 1562 p.
33. Pathophysiology of hypercortisolism in depression / B.J. Carroll, F. Cassidy, D. Naftolowitz, N.E. Tatham, W.H. Wilson, A. Iranmanesh, P.Y. Liu, J.D. Veldhuis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2007. – Vol. 115. – P. 90–103.
34. Vinther F., Andersen M., Ottesen J.T. The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Journal of Mathematical Biology*. – 2011. – Vol. 63, № 4. – P. 663–690.
35. Upregulation of IFN- $\gamma$  and Soluble Interleukin-2 Receptor Release and Altered Serum Cortisol and Prolactin Concentration during General Anesthesia / J.M. Brand, P. Schmucker, T. Bredthardt, H. Kirchner // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2001. – Vol. 10, № 21. – P. 793–796. DOI: 10.1089/107999001753238024
36. Effects of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), IL-1 beta and monocytes on lymphokine-activated killer (LAK) induction from natural killer (NK) cells and T lymphocytes / K. Yoneda, T. Osaki, T. Yamamoto, E. Ueta // *Clinical & Experimental Immunology*. – 1993. – Vol. 93, № 2. – P. 229–236.
37. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. Direct inactivation of the cytotoxic function of cloned human NK cells without an effect on cellular proliferation / D.M. Callewaert, V.K. Moudgil, G. Radcliff, R. Waite // *FEBS Letters*. – 1991. – Vol. 285, № 1. – P. 108–110.
38. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. – М.: Наука, 1989. – 304 с.
39. Wohlfart C. Neutralization of Adenoviruses: Kinetics, Stoichiometry, and Mechanisms // *J. Immunol.* – 1988. – Vol. 62, № 7. – P. 2321–2328.
40. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. Direct inactivation of the cytotoxic function of cloned human NK cells without an effect on cellular proliferation / D.M. Callewaert, V.K. Moudgil, G. Radcliff, R. Waite // *FEBS Lett.* – 1991. – Vol. 285, №1. – P. 108–110.

*Трусов П.В., Зайцева Н.В., Чигвинцев В.М. Оценка риска неблагоприятного течения и исхода инфекционного заболевания при воздействии факторов среды обитания на основные элементы иммунной системы (на примере оксида алюминия) // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 17–29. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.02*



## ASSESSING RISKS OF ADVERSE CLINICAL COURSE AND OUTCOME OF AN INFECTIOUS DISEASE WITH MATHEMATICAL MODELING OF EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE EXAMPLE OF ALUMINUM OXIDE

P.V. Trusov<sup>1,2</sup>, N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, V.M. Chigvintsev<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolskiy prospect, Perm, 614990, Russian Federation

*Our research goal was to create a mathematical model that described anti-viral immune response regulation taking into account influence exerted by exposure to variable chemical factors. We analyzed a body response to an infection taking into account innate and adaptive immunity mechanisms. This created mathematical model helps to describe spatial distribution of immune and infectious agents in various organs and systems due to allowing for time lags occurring during interactions between different components participating in the process. The mathematical model is a system of ordinary differential equations with a retarded argument; separate addends of the model describe velocity properties of the processes that produce their effects on the development of an infectious disease. We suggest an algorithm for conducting an experiment aimed at identifying certain parameters related to influence exerted by chemical factors on interaction between the neuroendocrine and immune systems. We calculated dynamics in parameters of the immune and neuroendocrine systems when a viral infection occurs under experimental exposure to aluminum oxide. The suggested approach is applied within the concept of a multi-level human body model that takes into account interactions between systems and functional state of organs that are being examined under exposure to adverse factors of variable genesis. The conducted research provides a qualitative conception about causes that explain quantitative changes in a viral agent when an immune response occurs in a body under exposure to variable factors. This approach can be applied to adjust parameters of existing population models, spread and clinical course of different infections, and to draw up a long-term forecast of an epidemiologic situation which is necessary when risks of infectious diseases are analyzed, including those occurring when a body is exposed to adverse environmental factors.*

**Key words:** mathematical model, dynamic system, viral disease, innate immunity, adaptive immunity, neuroendocrine regulation.

### References

1. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: current knowledge and future perspectives. *Brain, behavior, and immunity*, 2007, vol. 21, no. 1, pp. 1–8.
2. Pace T.W., Negi L.T., Adame D.D., Cole S.P., Sivilli T.I., Brown T.D., Issa M.J., Raison C.L. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, no. 34, pp. 87–98.
3. Ashley N.T., Demas G.E. Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions. *Hormones and Behavior*, 2017, vol. 87, pp. 25–34.
4. Suarez E.C., Sundry J.S., Erkanli A. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015, no. 44, pp. 137–147.

© Trusov P.V., Zaitseva N.V., Chigvintsev V.M., 2019

**Petr V. Trusov** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Head of Mathematic Modeling of Systems and Processes Department, Chief Researcher (e-mail: [tpv@matmod.pstu.ac.ru](mailto:tpv@matmod.pstu.ac.ru); tel.: +7 (342) 239-16-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

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

**Vladimir M. Chigvintsev** – Researcher at Mathematic Modeling of Systems and Processes Department, post-graduate student at Mathematic Modeling of Systems and Processes Department (e-mail: [cvm@fcrisk.ru](mailto:cvm@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

5. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Neuroendokrinnye mekhanizmy regulyatsii funktsii immunnoi sistemy [Neuroendocrine Mechanisms for Regulation of Immune System]. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2011, no. 2, pp. 122–134 (in Russian).
6. Bellavance M., Rivest S. The neuroendocrine control of the innate immune system in health and brain diseases. *Immunological Reviews*, 2012, vol. 248, no. 1, pp. 36–55.
7. Miyake S. Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 1–15.
8. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Regulatornaya metasistema (immunoneiroendokrinnyaya regulyatsiya gomeostaza) [Regulatory Metasystem (Immunoneuroendocrine regulation of Homeostasis)]. Moscow, Meditsina Publ., 2002, 166 p. (in Russian).
9. Chapman C.R., Tuckett R.P., Song C.W. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *Journal of Pain*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 122–145.
10. Savilov E.D., Mal'tsev M.V. Epidemiologicheskaya kharakteristika virusnogo gepatita S v usloviyakh krupnogo promyshlennogo goroda. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2007, no. 1, pp. 70–71 (in Russian).
11. Stepanenko L.A., Il'ina S.V., Savilov E.D. Osobennosti sostoyaniya spetsificheskogo immuniteta k upravlyaemym infektsiyam u detei (na primere kori i poliomyelita) v usloviyakh vozdeistviya tekhnogennoi nagruzki [Features of a condition of specific immunity to controlled infections at children (on an example of measles and poliomyelitis) in conditions of technogenic influence of loading]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2007, no. S3, pp. 66–68 (in Russian).
12. Stepanenko L.A., Savchenkov M.F., Il'ina S.V., Anganova E.V., Savilov E.D. Otsenka sostoyaniya immunnoi sistemy detskogo naseleniya kak markera tekhnogennoy zagryazneniya okruzhayushchei sredy [An assessment of the immune status of the children population as a marker of technogenic pollution of the environment]. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 12, pp. 1129–1133 (in Russian).
13. Lanin D.V. Analiz koregulyatsii immunnoi i neuroendokrinnoi sistem v usloviyakh vozdeistviya faktorov riska [The analysis of the co-regulation between the immune and neuroendocrine systems under exposure to risk factors]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2013, no. 1, pp. 73–81 (in Russian).
14. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Mai I.V., Kir'yanov D.A. Metodicheskie podkhody k otsenke integral'nogo riska zdorov'yu naseleniya na osnove evolyutsionnykh matematicheskikh modelei [Approaches to the assessment of integrated health risk population based on evolution of mathematical models]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2011, no. 10, pp. 6–9 (in Russian).
15. Zaitseva N.V., Trusov P.V., Shur P.Z., Kir'yanov D.A., Chigvintsev V.M., Tsinker M.Yu. Metodicheskie podkhody k otsenke riska vozdeistviya raznorodnykh faktorov sredy obitaniya na zdorov'e naseleniya na osnove evolyutsionnykh modelei [Methodical approaches to health risk assessment of heterogeneous environmental factors based on evolutionary models]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2013, no. 1, pp. 3–11 (in Russian).
16. Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., Lanin D.V., Chigvintsev V.M. A mathematical model of the immune and neuroendocrine systems mutual regulation under the technogenic chemical factors impact. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014, vol. 2014 (in Russian).
17. Zabel P., Horst H.J., Kreiker C., Schlaak M. Circadian rhythm of interleukin-1 production of monocytes and the influence of endogenous and exogenous glucocorticoids in man. *Klinische Wochenschrift*, 1990, vol. 68, no. 24, pp. 1217–1221.
18. Kerdiles Y., Ugolini S., Vivier E. T cell regulation of natural killer cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2013, vol. 210, no. 6, pp. 1065–1068.
19. Andrew M.E., Churilla A.M., Malek T.R., Braciale V.L., Braciale T.J. Activation of virus specific CTL clones: antigen-dependent regulation of interleukin 2 receptor expression. *The Journal of Immunology*, 1985, vol. 134, no. 134, pp. 920–925.
20. Muraguchi A., Kehrl J.H., Longo D.L., Volkman D.J., Smith K.A., Fauci A.S. Interleukin 2 receptors on human B cells. Implications for the role of interleukin 2 in human B cell function. *The Journal of experimental medicine*, 1985, vol. 161, no. 1, pp. 181–97.
21. Demas G.E., Adamo S.A., French S.S. Neuroendocrine-immune crosstalk in vertebrates and invertebrates: Implications for host defence. *Functional Ecology*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 29–39.
22. Haus E., Smolensky M.H. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiology international*, 1999, vol. 16, no. 5, pp. 581–622.
23. Marchuk G.I., Petrov R.V., Romanyukha A.A., Bocharov G.A. Mathematical model of antiviral immune response. I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B. *Journal of Theoretical Biology*, 1991, vol. 151, no. 1, pp. 1–40.
24. Bocharov G.A., Romanyukha A.A. Mathematical model of antiviral immune response III. Influenza A virus infection. *Journal of Theoretical Biology*, 1994, vol. 167, no. 4, pp. 323–360.
25. Joklik W.K., B.N. Fields, eds. Interferons. New York: Raven Press Publ., 1985, pp. 281–307.
26. Tamura S.I., Iwasaki T., Thompson A.H., Asanuma H., Chen Z., Suzuki Y., Aizawa C., Kurata T. Antibody-forming cells in the nasal-associated lymphoid tissue during primary influenza virus infection. *Journal of General Virology*, 1998, vol. 79, no. 2, pp. 291–299.
27. Keenan K.P., Combs J.W., McDowell E.M. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*, 1983, vol. 42, no. 1, pp. 231–252.
28. G.A. Bocharov, A.A. Romanyukha. Mathematical model of antiviral immune response III. Influenza A virus infection. *Journal of Theoretical Biology*, 1994, vol. 167, no. 4, pp. 323–360.

29. Zhdanov V.M., Bukrinskaya A.G. Reproduktsiya miksovirusov (virusov grippa i skhodnykh s nimi). Moscow, Medicina Publ., 1969, 280 p. (in Russian).
30. Bergeron Y., Ouellet N., Deslauriers A., Simard M., Olivier M., Bergeron M. Cytokine kinetics and other host factors in response to pneumococcal pulmonary infection in mice. *Infection and Immunity*, 1998, vol. 66, no. 3, pp. 912–922.
31. Gloff C., Wills R., B. Ferraiolo, eds. Pharmacokinetics and Metabolism of Therapeutic Cytokines. Plenum Press Publ., New York, 1992, pp. 127–150.
32. Felig P., Frohman L., eds. Endocrinology and metabolism. New York, McGraw-Hill Publ., 2001, 1562 p.
33. B.J. Carroll, F. Cassidy, D. Naftolowitz [et al.]. Veldhuis Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007, vol. 115, pp. 90–103.
34. Vinther F., Andersen M., Ottesen J.T. The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of Mathematical Biology*, 2011, vol. 63, no. 4, pp. 663–690.
35. Brand J.M., Schmucker P., Breidhardt T., Kirchner H. Upregulation of IFN- $\gamma$  and Soluble Interleukin-2 Receptor Release and Altered Serum Cortisol and Prolactin Concentration during General Anesthesia. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2001, vol. 10, no. 21, pp. 793–796. DOI: 10.1089/107999001753238024
36. Yoneda K., Osaki T., Yamamoto T., Ueta E. Effects of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), IL-1 beta and monocytes on lymphokine-activated killer (LAK) induction from natural killer (NK) cells and T lymphocytes. *Clinical & Experimental Immunology*, 1993, vol. 2, no. 93, pp. 229–236.
37. Callewaert D.M., Moudgil V.K., Radcliff G., Waite R. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. Direct inactivation of the cytotoxic function of cloned human NK cells without an effect on cellular proliferation. *FEBS Letters*, 1991, vol. 1, no. 285, pp. 108–110.
38. Marchuk G.I., Berbentsova E.P. Ostrye pnevmonii. Immunologiya, otsenka tyazhesti, klinika, lechenie. Moscow, Nauka Publ., 1989, 304 p. (in Russian).
39. Callewaert D.M., Moudgil V.K., Radcliff G., Waite R. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. Direct inactivation of the cytotoxic function of cloned human NK cells without an effect on cellular proliferation // *FEBS Lett*, 1991, vol. 285, no. 1, pp. 108–110.
40. Wohlfart C. Neutralization of Adenoviruses: Kinetics, Stoichiometry, and Mechanisms // *J. Immunol.* 1988, vol. 62, no. 7, pp. 2321–2328.

Trusov P.V., Zaitseva N.V., Chigvintsev V.M. Assessing risks of adverse clinical course and outcome of an infectious disease with mathematical modeling of exposure to environmental factors on the example of aluminum oxide. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 17–29. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.02.eng

Получена: 01.02.2019

Принята: 28.02.2019

Опубликована: 30.03.2019



## РИСК ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРСОНАЛА РАДИАЦИОННО ОПАСНОГО ПРОИЗВОДСТВА

С.Ф. Соснина, Н.Р. Кабирова, М.Э. Сокольников, П.В. Окатенко

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 456780, г. Озерск, Озерское шоссе, 19

*Прекоцептивное облучение считается одним из потенциальных факторов риска гемолимфобластозов у детей облученных лиц. Когорта работников ПО «Маяк», первого предприятия ядерного цикла России, уникальна для расчета канцерогенного риска у потомков.*

*Был оценен риск гемолимфобластозов среди потомков персонала ПО «Маяк» с использованием индивидуальных прекоцептивных суммарных поглощенных доз.*

*Ретроспективное исследование по методу «случай – контроль» в когорте проведено среди всех резидентов г. Озерска, расположенного вблизи ПО «Маяк». «Случаи» определены как гемолимфобластозы, диагностированные у лиц до 25-летнего возраста в 1949–2009 гг. (81 человек), «Контроли» подобраны с учетом пола, года рождения, возраста родителей при рождении ребенка (324 человека). Произведен расчет отношения шансов и избыточного относительного риска на единицу дозы внешнего гамма-облучения с 95%-ным доверительным интервалом с использованием программного модуля PECAN пакета EPICURE.*

*Острый лейкоз занимал ведущие позиции в структуре гемолимфобластозов с преобладанием острых лимфолейкозов. Показано отсутствие статистической связи между фактором родительского прекоцептивного облучения и онкогематологической патологией у потомков: отношение шансов составило в целом 0,76 (0,46–1,26). Анализ связи «доза – эффект» не выявил статистически значимого увеличения заболеваемости гемолимфобластозами в зависимости от дозы родительского облучения. Коэффициенты ИОР/Гр были незначимыми как при анализе накопленной материнской дозы, так и при анализе накопленной отцовской дозы. Непараметрический анализ с учетом дозовых категорий также не показал какого-либо увеличения риска.*

*Таким образом, дозовой зависимости между пролонгированным прекоцептивным внешним гамма-облучением родителей и риском гемолимфобластозов у потомков не выявлено. Однако малое число случаев гемолимфобластозов у потомков до 25-летнего возраста ограничивает силу выводов. Наличие предрасположенности к неоплазмам у потомков и манифестация эффекта в виде солидного рака в старшем возрасте не исключаются, что требует продолжения наблюдения.*

**Ключевые слова:** прекоцептивное радиационное воздействие на работников, потомки, дозовая зависимость, оценка риска, злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей.

Многочисленные экспериментальные исследования рассматривают прекоцептивное облучение как фактор риска генетической нестабильности, изменения уровня полиморфизма ДНК и восприимчивости потомства к неопластическим процессам [1–5]. Цитогенетические эффекты в качестве предикторов онкологических заболеваний и возможность их трансгенерационной передачи в поколениях облученных лиц описаны в ряде публикаций [6–9]. В то же время эпидемиологическая оценка последствий прекоцептивного облучения неоднозначна. Единых выводов об особенностях и закономерностях бластомогенного процесса у потомков лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации, не получено [10, 11].

Злокачественные новообразования (ЗНО) лимфоидной и кроветворной тканей являются наиболее распространенной онкопатологией среди детского населения [12, 13]. Возможная причинно-следственная связь между прекоцептивным облучением родителей и гемолимфобластозами у потомков интересовала многих исследователей. В 90-е гг. прошлого столетия был опубликован целый ряд работ, посвященных проверке так называемой «гипотезы Gardner»: о том, что отцовское облучение до зачатия может быть причиной лейкемии и неходжкинской лимфомы у их детей [14]. В большинстве этих публикаций связь прекоцептивного облучения родителей с детскими лейкозами не подтвердилась [15, 16]

© Соснина С.Ф., Кабирова Н.Р., Сокольников М.Э., Окатенко П.В., 2019

**Соснина Светлана Фаридовна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии (e-mail: sosnina@subi.su; тел.: 8 (351) 307-66-27; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1553-0963>).

**Кабирова Наиля Равильевна** – заместитель заведующего лабораторией радиационной эпидемиологии (e-mail: kabirova@subi.su; тел.: 8 (351) 307-30-76; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7724-6103>).

**Сокольников Михаил Эдуардович** – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии (e-mail: sokolnikov@subi.su; тел.: 8 (351) 307-16-52; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9492-4316>).

**Окатенко Павел Викторович** – руководитель группы компьютерного и программного обеспечения, лаборатория радиационной эпидемиологии (e-mail: okatenko@subi.su; тел.: 8 (351) 307-69-03; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8260-1808>).

или была недостаточно убедительной из-за малого числа онкогематологических случаев [17,18]. Противоречивые результаты оценки эффектов родительского облучения и связанного с ним риска неопластических процессов у потомков продолжают вызывать научные споры [11, 19–21].

Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») – первое в стране предприятие атомной промышленности, введенное в эксплуатацию в 1948 г. и включающее в себя радиохимическое, реакторное, плутониевое производства и ряд вспомогательных подразделений. В первые годы работы ПО «Маяк» персонал, четверть которого составляли женщины репродуктивного возраста, мог подвергаться пролонгированному воздействию внешнего гамма-облучения и внутреннего альфа-облучения инкорпорированным плутонием-239 в значительных дозах. В связи с этим когорта работников ПО «Маяк» является одной из самых показательных в мире для оценки эффектов родительского облучения, в том числе анализа онкогематологической патологии у потомков.

**Цель работы** – оценить риск ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей среди потомков персонала ПО «Маяк» с использованием индивидуальных прекоцептивных суммарных поглощенных доз.

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование проведено на основе регистров, созданных и поддерживаемых в лаборатории радиационной эпидемиологии ЮУрИБФ:

– регистр персонала ПО «Маяк», включающий 36 036 человек, нанятых в 1948–2015 гг. на основные и вспомогательные заводы предприятия, и послуживший источником данных о профессиональном маршруте родителей;

– канцер-регистр, содержащий сведения о более чем 15 000 случаях рака, диагностированных с 1948 г. среди населения г. Озерска, – закрытого административно-территориального образования (ЗАТО), близлежащего к ПО «Маяк»;

– детский регистр, объединяющий 90 835 человек 1934–2009 г.р., родившихся в г. Озерске или приехавших в город в детском возрасте и проживших в городе не менее года.

Использован статистический метод «случай – контроль» в когорте; «случай» определен как пациент до 25-летнего возраста с гемолимфобластозом, а «контроль» как лицо того же возраста без этого диагноза. Группа «Случай» включала всех зарегистрированных с 1949 по 2009 г. в г. Озерске больных гемолимфобластозом до 25 лет (81 ребенок: 49 мальчиков и 32 девочки). Группа «Контроль» формировалась методом сопоставимых пар путем подбора к каждому ребенку с гемолимфобластозом четырех «контролей» из детского регистра с матчирующим по полу, году рождения ребенка и возрасту родителей при рождении ребенка. Формирование групп проведено среди всего детского населения г. Озерска, что нивелировало другие вероятные мешающие факторы, как, например,

возможное техногенное воздействие на городское население за счет проживания вблизи ПО «Маяк». Для исследуемого периода также были характерны единое качество медицинского обслуживания и однотипный рацион питания для детей в организованных коллективах ЗАТО. В итоге группа «Контроль» состояла из 324 детей без онкозаболевания (мальчиков – 196, девочек – 128).

После формирования групп были установлены факт и доза прекоцептивного облучения родителей с использованием сведений из регистра персонала ПО «Маяк», картотек ликвидаторов аварии 1957 г., участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, переселенцев с Восточно-Уральского радиоактивного следа, сведения о строительных, воинских подразделениях, персонал которых мог получить радиационное воздействие до зачатия ребенка. Индивидуальные дозы внешнего гамма-облучения персонала ПО «Маяк» предоставлены службой радиационной безопасности ПО «Маяк» из «Дозиметрической системы работников “Маяк-2008”» [22, 23].

Структура ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей представлена согласно действующим в исследуемый период международным статистическим классификациям болезней девятого и десятого переосмотров [24, 25].

В исследовании применены следующие методы статистического анализа:

– сравнение частот при помощи критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ ;

– расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ);

– расчет избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы внешнего гамма-облучения с 95%-ным доверительным интервалом, проведенный с использованием программного модуля PECAN пакета EPICURE [26]. Данные в таблице человеко-лет распределялись по полу, дате рождения ребенка, нозологической форме ЗНО, дате диагноза ЗНО. Учитывались суммарные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения матерей и отцов на все тело и отдельно на гонады. Индивидуальные дозы были разбиты на интервалы по 250 мГр с расчетом средней дозы для каждого промежутка. За фоновый уровень принята детская заболеваемость гемолимфобластозами при отсутствии радиационного воздействия на родителей с учетом различий по достигнутому возрасту, полу, году рождения. Значения  $p$ -тестов на статистическую значимость были рассчитаны с помощью методов максимального правдоподобия, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Характеристика групп с учетом прекоцептивного облучения родителей на производстве представлена в табл. 1.

Каждая группа была разделена на две подгруппы: дети, чьи родители имели накопленные дозы прекоцептивного облучения, и дети, родители

Т а б л и ц а 1  
Характеристика групп

Группа	Количество детей в группе			Потомки облученных родителей			Потомки необлученных родителей		
	всего	мальч.	дев.	всего	мальч.	дев.	всего	мальч.	дев.
«Случай»	81	49	32	29	19	10	52	30	22
«Контроль»	324	196	128	137	86	51	187	110	77

которых не подвергались профессиональному радиационному воздействию до зачатия ребенка. Доля детей от облученных родителей в группе «Случай» была ниже, чем среди детей без гемолимфобластозов: в группе «Случай» 35,8 % (29 детей) родились в семьях, родители которых имели накопленные дозы прекоцептивного облучения, в группе детей без онкогематологической патологии 42,3 % (137 детей) являлись потомками лиц, подвергавшихся профессиональному облучению до зачатия.

Персонал, контактировавший с источниками ионизирующих излучений на производстве до зачатия ребенка, мог подвергаться сочетанному облучению (внешнее гамма- и внутреннее альфа-излучение). Большинство родителей в сравниваемых группах являлись работниками радиохимического и реакторного производств ПО «Маяк». В данной работе анализ зависимости ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей у детей от родительской дозы внутреннего облучения за счет инкорпорации плутония-239 не проведен из-за малого числа лиц, прошедших мониторинг внутреннего альфа-облучения.

**Результаты и их обсуждение.** В течение 60-летнего периода наблюдения (1949–2009 гг.) среди всех детей с ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей (81 человек) мальчики заболевали чаще – 49 (60,5 %). Преобладание среди заболевших гемолимфобластозами лиц мужского пола (соотношение полов 1,53: 1,0) согласуется с региональной, национальной и мировой статистикой [13, 27, 28]. Временные периоды 1980–1989 гг. и 1990–1999 гг. характеризовались наибольшим числом случаев онкогематоло-

гической патологии среди детей (по 18 и 19 случаев соответственно). Средний возраст возникновения гемобластозов среди мальчиков достигал 11,5 г., среди девочек – 9,5 г. Структура ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей среди всего детского населения г. Озерска за 60 лет наблюдения представлена на рис. 1.

Острый лейкоз был ведущим в структуре всех ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей – 45 случаев (55,6 %) с преобладанием острого лимфобластного лейкоза (23 случая (51,1 %) всех острых лейкозов), что соответствует литературным данным [13, 27, 28]. Миелолейкоз составил 26,7 % (12 случаев) среди всех острых лейкозов. Моноцитарный лейкоз зарегистрирован однократно у 5-летнего мальчика, чей отец на реакторном производстве подвергся суммарному прекоцептивному внешнему гамма-облучению год-над в дозе 210 мГр.

Острый лейкоз неутонченного клеточного типа отмечен среди 9 детей, что составило пятую часть всех детских лейкозов. Большинство из неутонченных лейкозов было диагностировано в 1960–1980 гг., в эти годы идентификация подтипа острого лейкоза была невозможна из-за отсутствия гистохимических, иммунологических и цитогенетических методов исследования.

В структуре всех гемолимфобластозов второе место занимал лимфогранулематоз (18,5 % – 15 случаев). Средний возраст манифестации лимфогранулематоза составил 16,2 г. без гендерных различий. Среди диффузных неходжкинских лимфом зарегистрированы две опухоли Беркитта: у 8-летней девочки и 21-летнего юноши, родившихся от необлученных прекоцептивно родителей. В подкласс «Другие злокачественные новообразования лимфоидной и гистиоцитарной тканей» вошли гистиоцитарные лимфомы, злокачественные гистиоцитозы, занимающие 11,1 % (9 случаев) всех гемолимфобластозов среди детей ЗАТО.

Структура гемолимфобластозов среди потомков лиц, подвергшихся прекоцептивному облучению на производстве, подобна описанной выше. Отмечено преобладание острых лейкозов (62,1 % – 18 случаев); ведущая роль лимфобластного лейкоза



Рис. 1. Структура гемолимфобластозов (%) среди детей г. Озерска



Таблица 2

## Характеристика преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей

Доза внешнего гамма-облучения, мГр	Экспонированные родители в группе «Случай»		Экспонированные родители в группе «Контроль»	
	отцы	матери	отцы	матери
Доза внешнего гамма-облучения на все тело				
Средняя доза	257,4 ± 122,9*	244,3 ± 206,1	335,3 ± 52,4	458,1 ± 129,6
Медиана доз	50,1 (19,5–177,6) **	42,1 (20,7–84,8)	62,9 (25,0–325)	125,5 (24,9–731,2)
Диапазон доз	2,7–3397,3	2,06–1272,9	0,3–3025,6	2,13–2797,8
Доза внешнего гамма-облучения на гонады				
Средняя доза	338,5 ± 188,3	275,2 ± 241,8	411,6 ± 70,4	452,9 ± 123,2
Медиана доз	70,1 (37,9–210,2)	49,5 (20,5–529,9)	111,2 (31,2–337,7)	127,7 (57,6–597,5)
Диапазон доз	4,33–3121,8	2,97–999,87	0,51–2899,3	2,83–2146,6

Примечание: \* – среднее квадратическое отклонение, \*\* – в скобках указан интерквартильный размах.

среди острых лейкозов (44,4 % – 8 случаев); миелобластный лейкоз занимал треть всех детских лейкозов (33,3 % – 6 случаев); диагностирован единичный случай моноцитарного лейкоза. Вклад лейкозов неуточненного клеточного типа несколько отличался – 16,7 % (3 случая) всех лейкозов. Доля лимфогранулематоза среди всех ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей у потомков облученных была статистически незначимо выше, чем среди детей не облученных на производстве родителей (20,7 против 17,3 %,  $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что удельный вклад всех неоплазм лимфоидной ткани среди потомков облученных лиц не отличался от такового у детей интактных родителей (37,9 против 48,1 %,  $p > 0,05$ ). Сравнение вклада лимфолейкоза и миелолейкоза в структуру онкогематологической патологии среди потомков экспонированных и неэкспонированных до зачатия родителей также показало отсутствие значимых статистических различий.

Существенной гендерной разницы в структуре ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей среди потомков облученных родителей не найдено. Средний возраст возникновения ЗНО среди детей экспонированных лиц составил у мальчиков – 14,0 г., у девочек – 8,2 г.

В целом весомых отличий структуры детских гемолимфобластозов как среди потомков персонала атомного производства, так и среди всего детского населения ЗАТО от национальных и мировых статистических данных не найдено [13, 28].

Суммарные поглощенные дозы преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей на производстве отличались широким диапазоном. Характеристика накопленных доз преконцептивного облучения представлена в табл. 2.

Средние суммарные поглощенные дозы преконцептивного внешнего гамма-облучения родителей в группе детей без онкологической патологии превышали таковые у экспонированных родителей в группе «Случай». Однако максимальная преконцептивная доза внешнего гамма-облучения на все тело зафиксирована среди отцов в группе детей

с онкогематологическим диагнозом и достигала 3397,3 мГр, в то время как максимальная доза среди матерей отмечена в группе «Контроль» и составила 2797,8 мГр.

Средние поглощенные дозы преконцептивного внешнего гамма-облучения на гонады у экспонированных родителей группы «Контроль» также преобладали над дозами облученных на производстве родителей группы «Случай». Лучевая нагрузка на гонады варьировалась в значительном диапазоне с наибольшей накопленной дозой около 3 Гр, зарегистрированной среди отцов в обеих группах: максимальная доза внешнего гамма-облучения на гонады в группе «Случай» достигала 3121,8 мГр, в группе «Контроль» – 2899,3 мГр.

Средние преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения на гонады в некоторых случаях были более высокими, чем дозы на все тело, что объясняется, с одной стороны, неравномерным облучением персонала ПО «Маяк», с другой стороны, относительно малым числом индивидуальных доз на гонады среди персонала, и поэтому смещением средних оценок.

Распределение работников ПО «Маяк» по накопленной преконцептивной дозе внешнего гамма-облучения на все тело представлено на рис. 2.

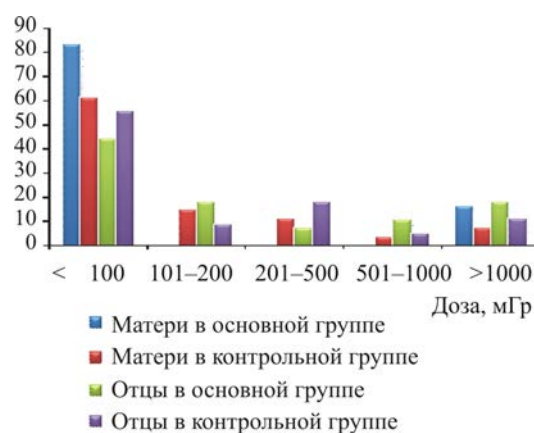


Рис. 2. Распределение персонала ПО «Маяк» по суммарной преконцептивной дозе внешнего гамма-облучения на все тело (%)

Среди большинства облученных родителей накопленная доза не превышала 100 мГр. Преконцептивное облучение матерей в группе «Случай» характеризовалось двумя крайними интервалами: от 2,06 до 100 мГр и свыше 1000 мГр. Матери в группе «Контроль» были представлены во всех дозовых категориях. Наименьшая доля отцов группы «Случай» подвергалась преконцептивному облучению в диапазоне доз 201–500 мГр, в то время как минимальное число отцов группы «Контроль» отмечалось в дозовой категории 501–1000 мГр. Распределение суммарных доз внешнего гамма-облучения до зачатия на гонады среди персонала ПО «Маяк» было аналогичным.

Большинство случаев ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей у потомков облученных родителей отмечалось в диапазоне суммарных преконцептивных доз внешнего гамма-облучения родителей на все тело до 500 мГр (79,3 % – 23 случая). Отмечено, что острый лейкоз диагностирован среди потомков при диапазоне доз родительского облучения 2,06–3397,3 мГр, со средней дозой на все тело  $312,8 \pm 170,8$  мГр, на гонады –  $391,5 \pm 261,1$  мГр. ЗНО лимфоидной ткани зарегистрированы в интервале родительских доз 2,7–1055,3 мГр, со средней дозой внешнего гамма-облучения на все тело  $170,4 \pm 78,4$  мГр, на гонады –  $233,7 \pm 105,5$  мГр.

С целью выявления статистической связи между фактором риска – преконцептивным облучением родителей на производстве – и исходом в виде гемолимфобластозов у их детей проведен расчет показателя отношения шансов, представленный в табл. 3.

Результат ОШ в группах в целом – 0,76 (0,46–1,26) – показал отсутствие значимой статистической связи между родительским облучением и онкогематологической патологией у детей. Среди мальчиков показатель ОШ составил 0,81 (0,43–1,54), среди девочек – 0,69 (0,3–1,57), что также свидетельствует об отсутствии связи между фактором риска родительского облучения до зачатия и исходом у потомков в виде гемолимфобластозов.

Для выявления дозовой зависимости канцерогенного риска у потомков проведен анализ «доза – эффект» с расчетом величины избыточного относительного

риска гемолимфобластозов. В анализ были включены суммарные преконцептивные дозы родительского облучения на все тело и отдельно на гонады (табл. 4).

Оценка ИОР на основе линейной модели не показала статистически значимого увеличения заболеваемости гемобластомами в зависимости от дозы родительского облучения. Коэффициенты ИОР/Гр были незначимыми при анализе накопленной дозы внешнего гамма-облучения как на все тело, так и на гонады среди матерей и отцов работников ПО «Маяк».

Продолжая дискуссию об индукции нестабильности генома при малых дозах радиации и учащения вследствие этого мутагенеза и канцерогенеза, А.Н. Котеров [29], рассматривая различные позиции авторов, отмечает результаты экспериментальных исследований, в которых не наблюдалось нестабильности генома при дозах менее 0,1–0,2 Гр, но вероятный порог для ее индукции составлял 0,5 Гр радиации с низким линейным переносом энергии.

Анализ наших данных с учетом дозовых категорий с интервалами преконцептивных доз по 250 мГр не показал какого-либо увеличения канцерогенного риска: в дозовых группах сохранялись статистически незначимые отрицательные оценки ИОР/Гр. В отдельных точках величина ИОР для гемолимфобластозов, соотнесенных с дозой внешнего гамма-облучения на гонады, имела неопределенность, связанную с небольшой статистикой.

Таким образом, предположение о повышенном риске ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, связанном с преконцептивным гамма-облучением родителей, в нашем анализе не подтвердилось.

В нашем исследовании было учтено влияние таких нерадиационных факторов, как пол, дата рождения ребенка, возраст родителей при рождении ребенка, возраст на момент диагноза ЗНО. Следует отметить, что к настоящему времени описаны многочисленные факторы, которые могут вызывать онкогенные процессы в кроветворной и лимфатической тканях. В качестве потенциальных причин детских гемолимфобластозов рассматривают

Таблица 3

Результаты вычисления отношения шансов

Группа	Фактор риска есть			Фактора риска нет			ОШ (95%-ный ДИ)		
	всего	мальч.	дев.	всего	мальч.	дев.	всего	мальч.	дев.
Исход есть (n=81)	29	19	10	52	30	22	0,76 (0,46–1,26)	0,81 (0,43–1,54)	0,69 (0,3–1,57)
Исхода нет (n=324)	137	86	51	187	110	77			

Таблица 4

Показатели ИОР гемолимфобластозов в зависимости от накопленных преконцептивных доз родителей

Суммарные преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения родителей	ИОР/Гр	95%-ный доверительный интервал	p
Отцовские дозы на все тело	–0,4015	[–0,97; 0,14]	>0,05
Материнские дозы на все тело	–0,0036	[–1,08; 0,93]	>0,05
Отцовские дозы на гонады	–0,3148	[–0,93; 0,26]	>0,05
Материнские дозы на гонады	–0,2235	[–1,57; 0,89]	>0,05

инфекционные агенты [30], прекоцептивный контакт с химическими канцерогенами [31], отягощенный акушерский анамнез и наличие ЗНО у родственников [27], отклонения в перинатальном периоде и особенности антропометрического статуса при рождении [32], пре- и постнатальное воздействие электромагнитных полей [33] и многие другие нерадиационные факторы, не всегда поддающиеся количественному анализу [34]. В данном исследовании нашей задачей было выявить статистическую связь между единственным вероятным фактором риска родительского прекоцептивного облучения на производстве и неопластическим гематологическим процессом у потомков. Поэтому изменений модели с целью модификации дозового ответа различными нерадиационными факторами не проводилось.

Полученные нами результаты согласуются с исследованиями [35, 36], не выявившими статистически значимого эффекта при анализе отдаленных последствий воздействия ионизирующей радиации.

Возможно также, что на оценку дозового эффекта в нашей работе повлияла изначально небольшая статистическая мощность исследования, учитывая относительно невысокую частоту злокачественных неоплазм в детском возрасте. Увеличение возраста наблюдения за когортой потомков облученных лиц до 25 лет, по сравнению с данными нашего предыдущего исследования [37], не изменило итоговые результаты.

Важно также подчеркнуть, что родители, подвергшиеся прекоцептивному облучению, являлись работниками атомного производства, на которое проводился тщательный отбор персонала, в том числе по состоянию здоровья. В связи с этим группа облученных родителей могла иметь исходный уровень здоровья выше, чем у родителей группы сравнения. К тому же небольшое число экспонированных родителей в нашей выборке не позволяет с уверенностью утверждать отсутствие связи пролонгированного воздействия ионизирующего излучения до зачатия и развития злокачественных неоплазм у потомков.

Таким образом, зависимость оценки радиационно-индуцированного риска от статистической мощности исследуемой группы и многофакторность ЗНО дают основания для продолжения исследования последствий прекоцептивного облучения на производстве для потомков.

**Выводы.** Анализ риска онкогематологической патологии у детей облученных лиц с использовани-

ем метода «случай – контроль» в когорте и индивидуальных оценок доз внешнего гамма-облучения, накопленных до зачатия ребенка, был проведен в когорте потомков работников первого в стране предприятия ядерного цикла. Тестирование влияния прекоцептивного облучения родителей на риск возникновения гемолимфобластозов у потомков осуществлено с помощью расчета отношения шансов и оценки зависимости «доза – эффект».

Несмотря на включение в анализ всех случаев ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей до 25-летнего возраста среди детей работников ПО «Маяк», 60-летний период наблюдения когорты детского населения ЗАТО г. Озерска, насчитывающий более 90 тысяч человек, мы не нашли достоверного увеличения риска гемолимфобластозов среди потомков лиц, подвергшихся прекоцептивному облучению на производстве.

Количественная оценка фактора прекоцептивного облучения, выделенного среди многообразия потенциальных канцерогенных факторов, показала в нашей работе отсутствие связи между радиационным воздействием на родителей и повышением риска ЗНО у потомков. Величина ОШ составила в целом 0,76 (0,46–1,26). Коэффициент ИОР/Гр с учетом поглощенных доз на все тело среди отцов достигал –0,4 [–0,97; 0,14], среди матерей –0,0036 [–1,08; 0,93]. ИОР/Гр в зависимости от суммарной отцовской дозы на гонады составил –0,31 [–0,93; 0,26], от материнской – –0,22 [–1,57; 0,89]. Анализ ИОР, проведенный в дозовых категориях с интервалами по 250 мГр, не выявил значимых отклонений от предыдущих расчетов ИОР.

Однако относительно малое число случаев ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей ограничивает силу выводов, поэтому мы не можем утверждать, что контакт с ионизирующим облучением на производстве до зачатия безопасен с позиции канцерогенного риска для потомков. Предрасположенность к неоплазмам у потомков и манифестация эффекта в виде солидного рака в старшем возрасте не исключаются, что требует продолжения наблюдения.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 11.305.18.0 по теме НИР «Анализ последствий воздействия ионизирующих излучений на здоровье персонала ПО «Маяк» и их детей путем оценки радиогенных рисков».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Башлыкова Л.А. Наследование цитогенетических и молекулярно-клеточных эффектов в клетках костного мозга животных при хроническом воздействии ионизирующего излучения // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2017. – Т. 19, № 2–3. – С. 420–425.
2. Тканеспецифические изменения уровня полиморфизма простых повторов в ДНК потомков разного пола, рожденных от облученных самцов или самок мышей / М.Г. Ломаева, Л.А. Фоменко, Г.В. Васильева, В.Г. Безлепкин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2016. – Т. 56, № 2. – С. 149.
3. Increased Transgenerational Intestinal Tumorigenesis in Offspring of Ionizing Radiation Exposed Parent APC1638N/+ Mice / S. Suman, S. Kumar, B.H. Moon, A.J. Fornace, B. Kallakury, K. Datta // J. Cancer. – 2017. – Vol. 8, № 10. – P. 1769–1773. DOI: 10.7150/jca.17803.
4. Transgenerational inheritance of enhanced susceptibility to radiation-induced medulloblastoma in newborn Pth1<sup>+/+</sup> mice after paternal irradiation / L. Paris, P. Giardullo, S. Leonardi, B. Tanno, R. Meschini, E. Cordelli, B. Benassi, M.G. Longobardi, A. Izzotti, A. Pulliero, M. Mancuso, F. Pacchierotti // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, № 34. – P. 36098–36112. DOI: 10.18632/oncotarget.5553

5. Lord B.I., Hoyes K.P. Hemopoietic damage and induction of leukemia in offspring due to preconception paternal irradiation from incorporated plutonium-239 // *Radiat Res.* – 1999. – Vol. 152 (Suppl. 6). – S. 34–37.
6. Индивидуальные особенности трансгенерационной геномной нестабильности у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (цитогенетические и иммуногенетические показатели) / И.И. Сусков, Н.С. Кузьмина, В.С. Сускова, А.В. Агаджанян, А.В. Рубанович // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2008. – Т. 48, № 3. – С. 278–286.
7. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС / Л.С. Балева, Т. Номура, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, Е.Н. Якушева, Н.И. Егорова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – № 3. – С. 87–94.
8. Изучение нестабильности генома потомков в семьях работников ПО «Маяк»: мини-сателлит СЕВ 1 / Г.Г. Русинова, И.В. Глазкова, Т.В. Азизова, С.В. Осовец, Н.С. Вязовская // *Генетика.* – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1354–1362.
9. Анализ и ретроспективная оценка результатов цитогенетических обследований населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков / К.Н. Апсаликов, Т.Ж. Мулдагалиев, Т.И. Белихина, З.А. Танатова, Л.Б. Кенжина // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 42–49.
10. Sources, effects and risks of ionizing radiation: UNSCEAR Report. Effects of radiation exposure of children // UNITED NATIONS. – New York, 2013. – Vol. II. – 282 p.
11. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents / M.P. Little, D.T. Goodhead, B.A. Bridges, S.D. Bouffler // *Mutat Res.* – 2013. – Vol. 753, № 1. – P. 50–67. DOI: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001
12. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia / S.E. Puumala, J.A. Ross, R. Aplenc, L.G. Spector // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2013. – Т. 60, № 5. – P. 728–733.
13. The Childhood Leukemia International Consortium / C. Metayer, E. Milne, J. Clavel, C. Infante-Rivard, E. Petridou, M. Taylor, J. Schüz, L.G. Spector, J.D. Dockerty, C. Magnani, M.S. Pombo-de-Oliveira, D. Sinnett, M. Murphy, E. Roman, P. Monge, S. Ezzat, B.A. Mueller, M.E. Scheurer, B.K. Armstrong, J. Birch, P. Kaatsch, S. Koifman, T. Lightfoot, P. Bhatti, M.L. Bondy, J. Rudant, K. O'Neill, L. Miligi, N. Dessypris, A.Y. Kang, P.A. Buffler // *Cancer Epidemiol.* – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 336–347.
14. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria / M.J. Gardner, M.P. Snee, A.J. Hall, Powell C.A., S. Downes, J.D. Terrell // *Br. Med. J.* – 1990. – Vol. 300. – P. 423–429.
15. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study / J.R. McLaughlin, W.D. King, T.W. Anderson, E.A. Clarke, J.P. Ashmore // *BMJ.* – 1993. – Vol. 307, № 6910. – P. 959–966.
16. Kinlen L.J., Clarke K., Balkwill A. Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry and leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young people in Scotland // *BMJ.* – 1993. – Vol. 306, № 6886. – P. 1153–1158.
17. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study / G.J. Draper, M.P. Little, T. Sorahan, L.J. Kinlen, K.J. Bunch, A.J. Conquest, G.M. Kendall, G.W. Kneale, R.J. Lancashire, C.R. Muirhead, C.M. O'Connor, T.J. Vincent // *BMJ.* – 1997. – Vol. 315, № 7117. – P. 1181–1188.
18. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study / E. Roman, P. Doyle, N. Maconochie, G. Davies, P.G. Smith, V. Beral // *BMJ.* – 1999. – Vol. 318, № 7196. – P. 1443–1450.
19. Long-term effects of radiation exposure on health / K. Kamiya, K. Ozasa, S. Akiba, O. Niwa, K. Kodama, N. Takamura, E.K. Zaharieva, Y. Kimura, R. Wakeford // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 9992. – P. 469–478. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61167-9
20. Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study / E.J. Grant, K. Furukawa, R. Sakata, H. Sugiyama, A. Sadakane, I. Takahashi, M. Utada, Y. Shimizu, K. Ozasa // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 13. – P. 1316–1323. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00209-0
21. Wakeford R. Childhood leukaemia and radiation exposure of fathers – the end of the road, perhaps? // *J. Radiol. Prot.* – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 359–362.
22. Василенко Е.К. Дозиметрия внешнего облучения работников ПО «Маяк»: приборы, методы, результаты // *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия* / под ред. М.Ф. Киселева и С.А. Романова. – Челябинск: Челябинский дом печати, 2009. – Ч. 1. – С. 51–100.
23. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine / V.V. Khokhryakov, V.F. Khokhryakov, K.G. Suslova, V.V. Vostrotin, V.E. Vvedensky, A.B. Sokolova, M.P. Krahenbuhl, A. Birchall, S.C. Miller, A.E. Schadilov, A.V. Ephimov // *Health Phys.* – 2013. – Vol. 4, № 104. – P. 366–378.
24. Статистическая классификация болезней, травм и причин смерти (адаптированный вариант МКБ-9 для использования в СССР). – 2-е изд. – М., 1986. – 97 с.
25. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. – М.: Медицина, 1995. – Т. 1, ч. 2. – 633 с.
26. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. McConney M. EPICURE user's Guide. – Seattle: Hirosoft International Corp., 1993. – 330 p.
27. Заболеваемость острыми лейкозами и их распространенность в детской популяции Челябинской области за период 1974–2003 гг. / Е.В. Жуковская, И.И. Спичак, Е.В. Башарова, Д.К. Волосников, С.Г. Коваленко, И.А. Огошкова // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 20–24.
28. Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции // *Российский онкологический журнал.* – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 43–47.
29. Котеров А.Н. Новые факты об отсутствии индукции нестабильности генома при малых дозах радиации с низкой ЛПЭ и соответствующие выводы о пороге эффекта в сообщении НКДАР-2012 // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2014. – Т. 54, № 3. – С. 309–312.
30. A systematic review and meta-analysis of the association between childhood infections and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia / J. Hwee, C. Tait, L. Sung, J.C. Kwong, R. Sutradhar, J.D. Pole // *Br. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 118, № 1. – P. 127–137. DOI: 10.1038/bjc.2017.360
31. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study / L. Miligi, A. Benvenuti, S. Mattioli, A. Salvan, G.A. Tozzi, A. Ranucci, P. Legittimo, R. Rondelli, L. Bisanti, P. Zambon, S. Cannizzaro, U. Kirchmayer, P. Cocco, E. Celentano, G. Assennato, D.F. Merlo, P. Mosciatti,

L. Minelli, M. Cuttini, V. Torregrossa, S. Lagorio, R. Haupt, S. Risica, A. Polichetti, C. Magnani // *Occup. Environ. Med.* – 2013. – Vol. 70, № 9. – P. 648–655. DOI: 10.1136/oemed-2012-100951

32. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort / C. Crump, J. Sundquist, W. Sieh, M.A. Winkleby, K. Sundquist // *Cancer*. – 2015. – Vol. 7, № 121. – P. 1040–1047.

33. Tabrizi M.M., Hosseini S.A. Role of Electromagnetic Field Exposure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and No Impact of Urinary Alpha- Amylase – a Case Control Study in Tehran, Iran // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 17, № 16. – P. 7613–7618.

34. SETIL: Italian multicentric epidemiological case-control study on risk factors for childhood leukaemia, non hodgkin lymphoma and neuroblastoma: study population and prevalence of risk factors in Italy / C. Magnani, S. Mattioli, L. Miligi, A. Ranucci, R. Rondelli, A. Salvan, L. Bianti, G. Masera, C. Rizzari, P. Zambon, S. Cannizzaro, L. Gafà, L.L. Luzzatto, A. Benvenuti, P. Michelozzi, U. Kirchmayer, P. Cocco, P. Biddau, C. Galassi, E. Celentano, E. Guarino, G. Assennato, G. de Nichilo, D.F. Merlo, V. Bocchini, F. Pannelli, P. Mosciatti, L. Minelli, M. Chiavarini, M. Cuttini, V. Casotto, M.V. Torregrossa, R.M. Valenti, F. Forastiere, R. Haupt, S. Lagorio, S. Risica, A. Polichetti // *Ital. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 40. – P. 103. DOI: 10.1186/s13052-014-0103-5

35. Draper G. Preconception exposures to potential germ-cell mutagens // *Radiat. Prot. Dosimetry*. – 2008. – Vol. 132, № 2. – P. 241–245.

36. Childhood cancer in the offspring born in 1921–1984 to US radiologic technologists / K.J. Johnson, B.H. Alexander, M.M. Doody, A.J. Sigurdson, M.S. Linet, L.G. Spector, W. Hoffbeck, S.L. Simon, R.M. Weinstock, J.A. Ross // *Br. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 99, № 3. – P. 545–550.

37. Гемобласты у потомков работников радиационно опасных производств / С.Ф. Соснина, Н.Р. Кабирова, М.Э. Сокольников, П.В. Окатенко // *Анализ риска здоровью*. – 2016. – № 4. – С. 23–30. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.03

*Риск онкогематологической патологии у детей персонала радиационно опасного производства / С.Ф. Соснина, Н.Р. Кабирова, М.Э. Сокольников, П.В. Окатенко // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 30–39. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.03*

UDC 613.95: 616-006.44: 614.876

DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.03.eng

Read  
online



## THE RISK OF ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY IN CHILDREN OF WORKERS EMPLOYED AT RADIATION HAZARDOUS PRODUCTION

S.F. Sosnina, N.R. Kabirova, M.E. Sokolnikov, P.V. Okatenko

The Southern Urals Biophysics Institute of the RF Federal Medical and Biological Agency,  
19 Ozerskoe drive, Ozersk, 456780, Russian Federation

*Preconceptive irradiation is considered to be a potential risk factor that can cause hemolymphoblastosis in children conceived and borne by irradiated parents. A population cohort that comprises workers employed at "Mayak" Production Association (Mayak PA), the first nuclear cycle enterprise, is a unique sampling to calculate a carcinogenic risk in their children.*

**Our research goal** was to assess risk of hemolymphoblastosis among children conceived and borne by workers employed at Mayak PA with individual preconceptive accumulated absorbed doses.

**Data and methods.** We performed retrospective research as per "case-control" study among all the people living in the city of Ozersk located near Mayak PA. Hemolymphoblastosis diagnosed in people younger than 25 in 1949–2009 (81 people) were considered to be "cases"; "controls were chosen taking into account sex, birth date, and parents' age when a child was borne (324 people). We calculated odds ratio and excessive relative risk per external gamma-radiation dose unit (ERR/Gy) with 95 % confidence interval; to do that, we applied PEGAN program module of EPICURE software.

**Results.** Acute leukemia prevailed in the structure of hemolymphoblastosis, acute lymphatic leukemia occupying the first place. We didn't reveal any statistic correlation between a factor related to parents' preconceptive irradiation and oncohematologic pathologies in their offspring: overall, odds relation was equal to 0.76 (0.46–1.26). As we analyzed "dose – effect" correlation, we didn't reveal any statistically significant increase in morbidity with hemolymphoblastosis depending on a dose of irradiation accumulated by their parents. ERR/Gy quotients were insignificant both for a dose accumulated by a mother and that accumulated by a father. Non-parametric analysis taking into account dose categories didn't reveal any elevated risks either.

**Conclusion.** We didn't detect any dose dependence between long-term preconceptive external gamma-irradiation accumulated by parents and risks of hemolymphoblastosis in their children. However, a relatively insignificant number of hemolymphoblastosis cases among children younger than 25 imposes certain limitations on validity of our conclusions. Susceptibility to neoplasms in children and manifestation of the effect as a solid carcinoma at older ages are rather probable and it means that further observation and research is required.

**Key words:** preconceptive radiation exposure of workers, children, dose dependence, risk assessment, malignant neoplasms in lymphoid and blood-making tissues.

## References

1. Bashlykova L.A. Nasledovanie tsitogeneticheskikh i molekulyarno-kletochnykh effektov v kletkakh kostnogo mozga zhivotnykh pri khronicheskom vozdeystviy ioniziruyushchego izlucheniya [Inheritance of cytogenetic and molecular cell effects in the bone marrow cells of animals with chronic exposure to ionizing radiation]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2017, vol. 19, no. 2–3, pp. 420–425 (in Russian).
2. Lomaeva M.G., Fomenko L.A., Vasil'eva G.V., Bezlepkina V.G. Tkanespetsificheskie izmeneniya urovnya polimorfizma prostykh povtorov v DNK potomkov raznogo pola, rozhdennykh ot obluchennykh samtsov ili samok myshei [Tissue-specific changes in the level of polymorphism of simple repeats in the DNA of descendants of different sex, born to irradiated male or female mice]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, 2016, vol. 56, no. 2, 149 p. (in Russian).
3. Suman S., Kumar S., Moon B.H., Fornace A.J., Kallakury B., Datta K. Increased Transgenerational Intestinal Tumorigenesis in Offspring of Ionizing Radiation Exposed Parent APC1638N/+ Mice. *Journal of Cancer*, 2017, vol. 8, no. 10, pp. 1769–1773. DOI: 10.7150/jca.17803
4. Paris L., Giardullo P., Leonardi S., Tanno B., Meschini R., Cordelli E., Benassi B., Longobardi M.G. [et al.]. Transgenerational inheritance of enhanced susceptibility to radiation-induced medulloblastoma in newborn Ptch1<sup>+/–</sup> mice after paternal irradiation. *Oncotarget*, 2015, vol. 6, no. 34, pp. 36098–112. DOI: 10.18632/oncotarget.5553
5. Lord B.I., Hoyes K.P. Hemopoietic damage and induction of leukemia in offspring due to preconception paternal irradiation from incorporated plutonium-239. *Radiation Research*, 1999, vol. 152 (6 Suppl), pp. 34–37.
6. Suskov I.I., Kuz'mina N.S., Suskova V.S., Agadzhanian A.V., Rubanovich A.V. Individual'nye osobennosti transgeneratsionnoi genomnoi nestabil'nosti u detei likvidatorov posledstviy avarii na ChAES (tsitogeneticheskie i immunogeneticheskie pokazateli) [Individual features of transgenerational genomic instability in children of the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident (cytogenetic and immunogenetic indicators)]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, 2008, vol. 48, no. 3, pp. 278–286 (in Russian).
7. Baleva L.S., Nomura T., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Yakusheva E.N., Egorova N.I. Tsitogeneticheskie efekty i vozmozhnosti ikh transgeneratsionnoi peredachi v pokoleniyakh lits, prozhivayushchikh v regionakh radionuklidnogo zagryazneniya posle avarii na Chernobyl'skoi AES [Cytogenetic effects and possibilities of their transgenerational transfer in the generations of persons living in radionuclide polluted areas after the Chernobyl accident]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2016, vol. 3, pp. 87–94 (in Russian).
8. Rusinova G.G., Glazkova I.V., Azizova T.V., Osovet's S.V., Vyazovskaya N.S. Izuchenie nestabil'nosti genoma potomkov v sem'yakh rabotnikov PO «Mayak»: minisatel'lit SEV 1 [Analysis of Genome Instability in Offspring of “Mayak” Workers Families: Minisatellite CEB1]. *Genetika*, 2014, vol. 50, no. 11, pp. 1354–1362 (in Russian).
9. Apsal'kov K.N., Muldagaliyev T.Zh., Belikhina T.I., Tanatova Z.A., Kenzhina L.B. Analiz i retrospektivnaya otsenka rezul'tatov tsitogeneticheskikh obsledovaniy naseleniya Kazakhstana, podvergnuvshegosya radiatsionnomu vozdeystviyu v rezul'tate ispytaniy yadernogo oruzhiya na Semipalatinskoy poligone, i ikh potomkov [Analysis and retrospective assessment of the results of cytogenetic surveys of the population of Kazakhstan exposed to radiation as a result of nuclear weapon tests at the Semipalatinsk test site, and their descendants]. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti*, 2013, vol. 9, no. 1, pp. 42–49 (in Russian).
10. Sources, effects and risks of ionizing radiation: UNSCEAR Report. Effects of radiation exposure of children. *UNITED NATIONS*, New York, 2013, vol. II, 282 p.
11. Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., Bouffler S.D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutation Research*, 2013, vol. 753, no. 1, pp. 50–67. DOI: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001
12. Puumala S.E., Ross J.A., Aplenc R., Spector L.G. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 2013, vol. 60, no. 5, pp. 728–733.
13. Metayer C., Milne E., Clavel J., Infante-Rivard C., Petridou E., Taylor M., Schüz J., Spector L.G. [et al.]. The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiology*, 2013, vol. 37, no. 3, pp. 336–347.
14. Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J., Powell C.A., Downes S., Terrell J. D. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *British Medical Journal*, 1990, vol. 300, pp. 423–429.
15. McLaughlin J.R., King W.D., Anderson T.W., Clarke E.A., Ashmore J.P. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *British Medical Journal*, 1993, vol. 307, no. 6910, pp. 959–966.
16. Kinlen L.J., Clarke K., Balkwill A. Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry and leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young people in Scotland. *British Medical Journal*, 1993, vol. 306, no. 6886, pp. 1153–1158.
17. Draper G.J., Little M.P., Sorahan T., Kinlen L.J., Bunch K.J., Conquest A.J., Kendall G.M., Kneale G.W. [et al.]. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *British Medical Journal*, 1997, vol. 315, no. 7117, pp. 1181–1188.
18. Roman E., Doyle P., Maconochie N., Davies G., Smith P.G., Beral V. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *British Medical Journal*, 1999, vol. 318, no. 7196, pp. 1443–1450.
19. Kamiya K., Ozasa K., Akiba S., Niwa O., Kodama K., Takamura N., Zaharieva E.K., Kimura Y. [et al.]. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet*, 2015, vol. 386, no. 9992, pp. 469–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61167-9

© Sosnina S.F., Kabirova N.R., Sokolnikov M.E., Okatenko P.V., 2019

**Svetlana F. Sosnina** – Candidate of Medicine, Researcher at Radiation Epidemiology Laboratory (e-mail: sosnina@subi.su; tel: +7 (351) 307-66-27; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1553-0963>).

**Nailya R. Kabirova** – Assistance Manager to the Head of Radiation Epidemiology Laboratory (e-mail: kabirova@subi.su; tel: +7 (351) 307-30-76; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7724-6103>).

**Mikhail E. Sokolnikov** – Doctor of Medicine, Head of Epidemiology Department (e-mail: sokolnikov@subi.su; tel: +7 (351) 307-16-52; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9492-4316>).

**Pavel V. Okatenko** – Head of the Group on Computational Hardware and Software, Radiation Epidemiology Laboratory (e-mail: okatenko@subi.su; tel: +7 (351) 307-69-03; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-1808>).

20. Grant E.J., Furukawa K., Sakata R., Sugiyama H., Sadakane A., Takahashi I., Utada M., Shimizu Y. [et al.]. Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study. *Lancet Oncology*, 2015, vol. 16, no. 13, pp. 1316–1323. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00209-0
21. Wakeford R. Childhood leukaemia and radiation exposure of fathers – the end of the road, perhaps? *Journal of Radiological Protection*, 2003, vol. 23, no. 4, pp. 359–362.
22. Vasilenko E.K. Dozimetriya vneshnego oblucheniya rabotnikov PO «Mayak»: pribory, metody, rezul'taty [Dosimetry of external radiation in PA “Mayak” workers: instruments, methods, results]. *Istochniki i efekty oblucheniya rabotnikov PO «Mayak» i naseleniya, prozhivayushchego v zone vliyaniya predpriyatiya* [The sources and the effects of exposure of PA “Mayak” workers and the population living in the zone of the enterprise influence]. In: M.F. Kiselev, S.A. Romanov, ed. Chelyabinsk, Chelyabinskii dom pechati Publ., 2009, Part 1, pp. 51–100 (in Russian).
23. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G., Vostrotin V.V., Vvedensky V.E., Sokolova A.B., Krahenbuhl M.P., Birchall A. [et al.]. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine. *Health Physics*, 2013, vol. 104, no. 4, pp. 366–378.
24. Statisticheskaya klassifikatsiya boleznei, travm i prichin smerti (adaptirovannyi variant MKB-9 dlya ispol'zovaniya v SSSR). Izdanie 2-e. [Statistical classification of diseases, injuries and causes of death (adapted version of the ICD-9 for use in the USSR). Edition 2, Moscow, 1986, 97 p. (in Russian).
25. Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desyatyi peresmotr, tom 1 (chast' 2) [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, vol. 1]. Moscow: Meditsina Publ., 1995, 633 p. (in Russian).
26. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. McConney M. EPICURE user's Guide. Seattle, Hirosoft International Corporation Publ., 1993, 330 p.
27. Zhukovskaya E.V., Spichak I.I., Basharova E.V., Volosnikov D.K., Kovalenko S.G., Ogoshkova I.A. Zaboлеваемость острыми лейкозами и их распространенность в детской популяции Челябинской области за период 1974–2003 гг. [The incidence of acute leukemia and their prevalence in the children's population of the Chelyabinsk region for the period 1974–2003]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 20–24 (in Russian).
28. Men' T.Kh., Rykov M.Iu., Poliakov V.G. Zlokhachestvennye novoobrazovaniya u detei v Rossii: osnovnye pokazateli i tendentsii [Malignant neoplasms in children in Russia: main indicators and trends]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2015, vol. 20, no. 2, pp. 43–47 (in Russian).
29. Koterov A.N. Novye fakty ob otsutstvii induksii nestabil'nosti genoma pri mal'kikh dozakh radiatsii s nizkoi LPE i sootvetstvuyushchie vyvody o poroge efekta v soobshchenii NKDAR-2012 [New facts about the absence of induction of genome instability at low doses of radiation with low LET and the corresponding conclusions about the threshold effect in the message UNSCEAR - 2012]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, 2014, vol. 54, no. 3, pp. 309–312 (in Russian).
30. Hwee J., Tait C., Sung L., Kwong J.C., Sutradhar R., Pole J.D. A systematic review and meta-analysis of the association between childhood infections and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Cancer*, 2018, vol. 118, no. 1, pp. 127–137. DOI: 10.1038/bjc.2017.360
31. Miligi L., Benvenuti A., Mattioli S., Salvan A., Tozzi G.A., Ranucci A., Legittimo P., Rondelli R. [et al.]. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 2013, vol. 70, no. 9, pp. 648–655. DOI: 10.1136/oemed-2012-100951
32. Crump C., Sundquist J., Sieh W., Winkleby M.A., Sundquist K. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort. *Cancer*, 2015, vol. 121, no. 7, pp. 1040–1047.
33. Tabrizi M.M., Hosseini S.A. Role of Electromagnetic Field Exposure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and No Impact of Urinary Alpha- Amylase - a Case Control Study in Tehran, Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, vol. 16, no. 17, pp. 7613–7618.
34. Magnani C., Mattioli S., Miligi L., Ranucci A., Rondelli R., Salvan A., Bisanti L., Masera G. [et al.]. SETIL: Italian multicentric epidemiological case-control study on risk factors for childhood leukaemia, non hodgkin lymphoma and neuroblastoma: study population and prevalence of risk factors in Italy. *Italian Journal of Pediatrics*, 2014, vol. 40, 103 p. DOI: 10.1186/s13052-014-0103-5
35. Draper G. Preconception exposures to potential germ-cell mutagens. *Radiation Protection Dosimetry*, 2008, vol. 132, no. 2, pp. 241–245.
36. Johnson K.J., Alexander B.H., Doody M.M., Sigurdson A.J., Linet M.S., Spector L.G., Hoffbeck W., Simon S.L. [et al.]. Childhood cancer in the offspring born in 1921–1984 to US radiologic technologists. *British Journal of Cancer*, 2008, vol. 99, no. 3, pp. 545–550.
37. Sosnina S.F., Kabirova N.R., Sokolnikov M.E., Okatenko P.V. Gemoblastozy u potomkov rabotnikov radiatsionno opasnykh proizvodstv [Hemoblastoses in offspring of radiationhazardous industries workers]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2016, no. 4, pp. 23–30. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.03.eng (in Russian).

Sosnina S.F., Kabirova N.R., Sokolnikov M.E., Okatenko P.V. The risk of oncohematological pathology in children of workers employed at radiation-hazardous production. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 30–39. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.03.eng

Получена: 09.10.2018

Принята: 19.01.2019

Опубликована: 30.03.2019





## РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЖЕЛУДКА У РАБОТНИКОВ РАДИАЦИОННО ОПАСНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Г.В. Жунтова, Е.С. Григорьева, Т.В. Азизова

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России,  
Россия, 456780, г. Озерск, Озерское шоссе, 19

*Проведено ретроспективное исследование в когорте работников предприятия атомной промышленности ФГУП «Производственное объединение “Маяк”» (ФГУП ПО «Маяк»), подвергавшихся пролонгированному общему внешнему гамма-облучению и внутреннему альфа-облучению от плутония-239, поступившего ингаляционным путем. Целью исследования являлась оценка влияния профессионального облучения и нерадикационных факторов на риск заболеваемости раком желудка (РЖ) у работников ФГУП ПО «Маяк».*

*Использованы индивидуальные данные о дозах профессионального облучения, полученные на основании «Дозиметрической системы работников ПО “Маяк” – 2008» – внешнее гамма-облучение, и «Дозиметрической системы работников ПО “Маяк” – 2013» – внутреннее альфа-облучение. С помощью регрессии Пуассона рассчитано отношение рисков (ОР) заболеваемости РЖ в изучаемой когорте для радиационных и нерадикационных факторов.*

*Установлено статистически значимое влияние следующих факторов на риск заболеваемости РЖ у работников ФГУП ПО «Маяк»: возраст, пол, отношение к курению и употреблению алкоголя, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, внешнее гамма-облучение. С учетом поправок на нерадикационные факторы статистически значимое увеличение ОР заболеваемости РЖ, равное 1,48 (95%-ный ДИ 1,10; 1,98), обнаружено при поглощенной в стенке желудка дозе внешнего гамма-излучения более 1,0 Гр. Не выявлено связи между риском заболеваемости РЖ в изучаемой когорте и внутренним альфа-облучением.*

*В связи с тем что данные эпидемиологических исследований, касающиеся влияния профессионального облучения на риск РЖ неоднозначны, требуется уточнение полученных результатов и детальный анализ зависимости «доза – ответ» в расширенной когорте работников ФГУП ПО «Маяк».*

**Ключевые слова:** риск заболеваемости, рак желудка, гамма-облучение, альфа-облучение, курение, алкоголь, язвенная болезнь, зависимость «доза – ответ».

Рак желудка (РЖ) входит в число наиболее распространенных злокачественных новообразований, несмотря на некоторое снижение заболеваемости и смертности, наблюдаемое в последние десятилетия в большинстве стран, включая Россию [1, 2]. Рак желудка является полиэтиологичным заболеванием, развивающимся в результате сложного взаимодействия факторов внешней среды, эффект которого в значительной мере зависит от генетических детерминированных особенностей организма [3].

Основными факторами риска РЖ признаны инфицирование *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), характер питания, курение, употребление алкоголя [4–6]. Около 10 % случаев РЖ в популяции обусловлены наследственной предрасположенностью к этому заболеванию [7]. Показано, что некоторые производственные агенты (асбест, хром, никель, уголь, ароматические углеводороды и др.) также играют роль в этиологии РЖ [8–11].

Влияние ионизирующего излучения на риск заболеваемости и смертности от РЖ продемонстрировано в эпидемиологических исследованиях среди жителей Хиросимы и Нагасаки, выживших после атомной бомбардировки, а также среди пациентов, перенесших лучевую терапию [12–19]. У работников предприятия атомной промышленности ФГУП ПО «Маяк», подвергшихся пролонгированному облучению, обнаружен повышенный риск злокачественных новообразований, однако данные, касающиеся РЖ неоднозначны [20–22]. К настоящему времени существенно расширен период наблюдения за когортой работников ПО «Маяк», стали доступны улучшенные оценки доз профессионального внутреннего альфа-облучения [23], что создает условия для уточнения полученных ранее результатов в отношении влияния ионизирующей радиации на риск РЖ.

**Целью настоящего исследования** являлась оценка влияния профессионального облучения и не-

© Жунтова Г.В., Григорьева Е.С., Азизова Т.В., 2019

**Жунтова Галина Вадимовна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела (e-mail: clinic@subi.su; тел.: 8 (351) 302-95-41; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4407-3749>).

**Григорьева Евгения Сергеевна** – научный сотрудник клинического отдела (e-mail: clinic@subi.su; тел.: 8 (351) 302-93-73; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1806-9922>).

**Азизова Тамара Васильевна** – кандидат медицинских наук; заместитель директора по науке, заведующий клиническим отделом (e-mail: clinic@subi.su; тел.: 8 (351) 302-91-90; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6954-2674>).



радиационных факторов на риск заболеваемости РЖ в период 1948–2013 гг. в когорте работников основных заводов ФГУП ПО «Маяк».

**Материалы и методы.** Исследование выполнено в когорте работников, впервые нанятых на основные заводы ПО «Маяк» (реакторный, радиохимический и плутониевый) в 1948–1982 гг., включавшей 22 377 человек, из них 25 % – женщины. Период наблюдения продолжался с момента найма работников на предприятие до 31 декабря 2013 г. (даты диагностики РЖ, даты смерти, если эти события наступили ранее) или даты последней медицинской информации (для лиц, выбывших из-под наблюдения). По состоянию на 31 декабря 2013 г. жизненный статус установлен для 95 % членов когорты; из них 62 % умерли. Средний возраст ( $\pm$  стандартное отклонение, СОТ) на момент смерти у мужчин был равен  $61,5 \pm 13,6$  г.; у женщин –  $70,5 \pm 12,4$  г.; а средний возраст тех, кто был жив на конец 2013 г., составил  $68,5 \pm 10,4$  и  $76,6 \pm 9,8$  г. соответственно.

Персонал всех основных заводов ПО «Маяк» подвергался общему внешнему гамма-облучению, а работники радиохимического и плутониевого заводов помимо этого подвергались воздействию альфа-активных аэрозолей плутония-239. В настоящем исследовании использованы оценки доз профессионального облучения персонала, рассчитанные на основе современных дозиметрических систем: «Дозиметрическая система работников ПО “Маяк” – 2008» – дозы внешнего гамма-облучения и «Дозиметрическая система работников ПО “Маяк” – 2013» – дозы внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония [23, 24].

Мониторинг внешнего облучения проводился с момента ввода ПО «Маяк» в эксплуатацию, и индивидуальные дозы гамма-облучения известны для всего персонала. Мониторинг внутреннего облучения вводился постепенно с конца 1960-х гг., поэтому дозы внутреннего альфа-облучения установлены для 31 % работников, подвергавшихся воздействию аэрозолей плутония-239 на рабочем месте, у которых были выполнены измерения активности этого нуклида в моче [23, 24]. В изучаемой когорте 55 % работников наняты на ПО «Маяк» в 1948–1958 гг., когда уровни радиационного воздействия на персонал были наиболее высокими. Большинство работников (81 %) начали трудовую деятельность на предприятии в возрасте моложе 30 лет.

Сведения о перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения собраны на 21 740 (97 %) членов изучаемой когорты, для большинства из них известно отношение к курению (93 % работников) и его количественные характеристики (71 % работников), а также отношение к употреблению алкоголя (85 % работников).

Для интегральной оценки интенсивности и продолжительности курения использовался индекс курения (ИК), который вычисляли следующим образом: ИК = количество пачек сигарет, выкуриваемых еже-

дневно  $\times$  продолжительность курения (пачка-лет). К злоупотреблявшим алкоголем относили работников, у которых в медицинской документации зафиксированы бытовое пьянство или хронический алкоголизм по данным наркологической службы.

Кроме этого, исследовалось влияние на заболеваемость РЖ следующих заболеваний пищеварительной системы: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит и дуоденит, доброкачественные новообразования желудка (коды K25–K26, K29, D13.1 МКБ-10). Перечисленные выше заболевания учитывались, если были выявлены не позже, чем за два года до диагностики РЖ (окончания наблюдения в когорте), чтобы исключить наличие уже существующего, но еще не диагностированного опухолевого процесса, который на ранних стадиях может протекать со сходной симптоматикой.

Отношение рисков (ОР) для нерадиационных факторов было вычислено на основе регрессии Пуассона с поправками на достигнутый возраст и пол. При расчете ОР, связанного с профессиональным облучением, дополнительно учитывались поправки на статус курения, употребление алкоголя, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, при расчете ОР от внешнего гамма-облучения вводилась поправка на внутреннее облучение от инкорпорированного плутония, при этом работники, не подвергавшиеся мониторингу альфа-облучения, были отнесены к отдельной категории. Анализ риска РЖ от внутреннего альфа-облучения был ограничен работниками, подвергавшимися контролю содержания плутония в организме, и проводился с учетом поправок на дозу внешнего гамма-облучения.

Расчеты выполнены с помощью модуля AMFIT программы EPICURE [25]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Поглощенные в стенке желудка дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения, индекс курения рассматривались как переменные, зависящие от времени. Статус и величина индекса курения, отношение к употреблению алкоголя учитывались на момент окончания наблюдения в когорте (диагностики РЖ).

**Результаты и их обсуждение.** В исследование включены 343 случая РЖ (280 мужчин и 63 женщины), диагностированных у работников изучаемой когорты с момента найма на основные заводы ПО «Маяк» до 31 декабря 2013 г. У 248 (72 %) работников диагноз РЖ был подтвержден результатами гистологического исследования, в остальных случаях – на основании клинических данных.

У работников, заболевших РЖ, средняя суммарная доза внешнего гамма-излучения, поглощенная в стенке желудка  $\pm$  СОТ, составила  $0,66 \pm 0,83$  Гр и была выше, чем во всей изучаемой когорте в целом ( $0,46 \pm 0,66$  Гр). Различия в поглощенных в стенке желудка дозах внутреннего альфа-излучения, которые были равны  $0,0012 \pm 0,0026$  Гр (у случаев РЖ)

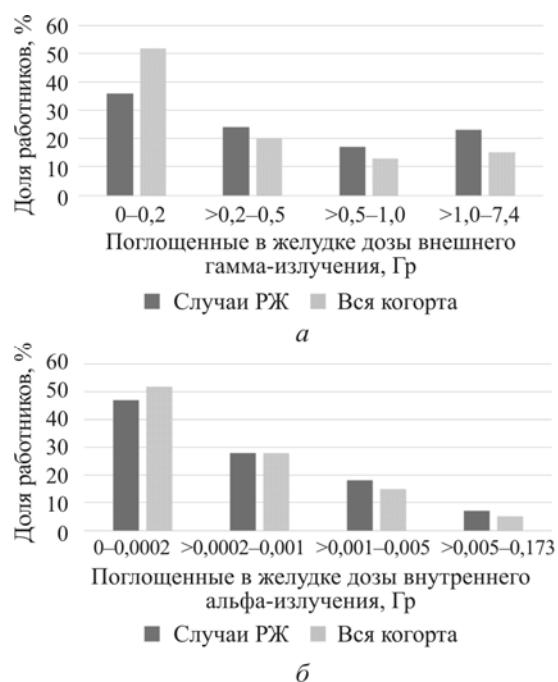


Рис. Распределение работников изучаемой когорты и случаев рака желудка в зависимости от суммарных поглощенных в стенке желудка доз: а – внешнего гамма-излучения; б – внутреннего альфа-излучения

и  $0,0014 \pm 0,0064$  Гр (в когорте в целом), являлись менее существенными. Распределение случаев РЖ и работников изучаемой когорты в зависимости от доз профессионального облучения представлено на рисунке.

У женщин ОР заболеваемости РЖ было ниже, по сравнению с мужчинами, и составляло 0,35 (95%-ный ДИ 0,27; 0,46) (табл. 1). Риск заболеваемости РЖ в изучаемой когорте зависел от достигнутого возраста. По сравнению с возрастной категорией 40–45 лет выявлено статистически значимое снижение ОР у работников моложе 40 лет и нарастающее увеличение ОР в последовательных возрастных категориях после 50 лет. Максимальное значение ОР заболеваемости РЖ в изучаемой когорте наблюдалось в возрасте старше 70 лет – 7,53 (95%-ный ДИ 4,84; 12,22) (табл. 1).

Полученные результаты хорошо согласуются с популяционными данными, согласно которым РЖ встречается в 1,5–2,5 раза чаще у мужчин, чем у женщин, что связывают с различиями в курении, питании и в частоте контакта с вредными факторами на производстве [26]. Известно также, что в общей популяции заболеваемость РЖ увеличивается с возрастом, особенно после 50 лет, и достигает пика к 70–75 годам [2, 26].

Таблица 1

Влияние пола, возраста и календарного периода диагностики опухоли на риск заболеваемости раком желудка в изучаемой когорте

Фактор	Число случаев	Человеко-годы наблюдения	ОР (95%-ный ДИ)
<b>Пол:</b>			
мужчины	280	396 205	1
женщины	63	168 459	0,35 (0,27; 0,46)
<b>Возраст диагностики рака желудка, лет:</b>			
<20	0	9 616	–
20–25	0	44 885	–
25–30	5	59 589	0,22 (0,07; 0,53)
30–35	9	60 124	0,39 (0,17; 0,82)
35–40	11	61 104	0,48 (0,23; 0,96)
40–45	23	62 346	1
45–50	30	61 045	1,34 (0,78; 2,34)
50–55	41	55 271	2,06 (1,25; 3,48)
55–60	48	46 315	2,94 (1,81; 4,91)
60–65	53	37 395	4,12 (2,56; 6,85)
65–70	36	28 758	3,77 (2,25; 6,45)
70 и старше	87	38 216	7,53 (4,84; 12,22)
<b>Календарный период диагностики рака желудка:</b>			
1948–1950	0	7 623	–
1951–1955	7	31 331	1,77 (0,71; 3,78)
1956–1960	9	38 722	1,46 (0,66; 2,91)
1961–1965	9	47 408	0,91 (0,41; 1,80)
1966–1970	20	48 183	1,34 (0,76; 2,26)
1971–1975	25	50 294	1,15 (0,69; 1,87)
1976–1980	28	56 778	0,89 (0,55; 1,42)
1981–1985	43	59 105	1
1986–1990	30	55 262	0,54 (0,34; 0,86)
1991–1995	34	50 110	0,51 (0,32; 0,80)
1996–2000	47	43 925	0,62 (0,41; 0,96)
2001–2005	35	37 201	0,44 (0,27; 0,69)
2006–2010	34	28 785	0,44 (0,27; 0,70)
2011–2013	22	9 937	0,66 (0,38; 1,12)

В изучаемой когорте в 1986–2010 гг. наблюдалось статистически значимое снижение ОР заболеваемости РЖ по сравнению с календарным периодом 1981–1985 гг. (см. табл. 1). Во многих странах мира, включая Россию, в последние десятилетия также зарегистрировано снижение заболеваемости РЖ, которое объясняют изменением характера питания, снижением частоты инфицирования *H. pylori*, уменьшением распространенности некоторых других факторов риска РЖ, включая улучшение условий труда [1, 2].

В изучаемой когорте ОР заболеваемости РЖ было статистически значимо выше у курящих работников и составляло 1,57 (95%-ный ДИ 1,17; 2,13), по сравнению с теми, кто никогда не курил (табл. 2). Статистически значимое увеличение ОР, равное 1,40 (95%-ный ДИ 1,03; 1,91), обнаружено также у курильщиков с ИК более 20 пачко-лет. Кроме того, риск РЖ был статистически значимо повышен у мужчин, злоупотреблявших алкоголем, – ОР = 2,00 (95%-ный ДИ 1,22; 3,49) (см. табл. 2).

Курение является хорошо изученным и доказанным фактором риска РЖ, который по данным метаанализов увеличивает вероятность этого заболевания в 1,5–1,6 раза [27]. Роль злоупотребления алкоголем в этиологии РЖ также продемонстрирована в метаанализах и крупных когортных исследованиях. Получены данные о том, что употребление крепких спиртных напитков в дозе более 60 г/день в пересчете на этанол увеличивает риск РЖ в 1,65 раза [28].

Показано, что курение, употребление алкоголя и инфицирование *H. pylori* взаимодействуют синергически, усиливая воспаление и повышая вероятность злокачественной трансформации в слизистой оболочке желудка [29].

Россия входит в число стран с высокой распространенностью *H. pylori*, где этим возбудителем инфицировано 78,5 % населения [30]. Однако в рамках проводимого ретроспективного исследования возможно было лишь косвенно учесть роль данного фактора в этиологии РЖ у работников ПО «Маяк».

Клинические эффекты, вызываемые *H. pylori*, зависят от локализации и особенностей течения воспалительного процесса в желудке [31]. Установлено, что *H. pylori*-ассоциированный атрофический гастрит и язвенная болезнь желудка увеличивают риск РЖ [26, 31]. В то же время при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или хроническом гастрите с повышенной секреторной функцией риск РЖ снижается [26, 31].

В изучаемой когорте обнаружено статистически значимое увеличение риска РЖ, равное 1,69 (95%-ный ДИ 1,14; 2,42), у работников, страдавших язвенной болезнью желудка, по сравнению с теми, кто не имел данного заболевания (см. табл. 2). При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, наоборот, наблюдалось снижение риска рака желудка – ОР = 0,49 (95%-ный ДИ 0,29; 0,78). У работников, страдавших гастритами и дуоденитами, отмечено некоторое повышение ОР, оценка которого прибли-

Таблица 2

Влияние курения, употребления алкоголя и хронических заболеваний на риск заболеваемости раком желудка в изучаемой когорте

Фактор	Число случаев	Человеко-годы наблюдения	ОР (95%-ный ДИ)
Курение, статус:			
не курили	111	241 531	1
прекратили курение	67	112 659	0,77 (0,54; 1,10)
курили	159	201 964	1,57 (1,17; 2,13)
Индекс курения, пачко-лет:			
не курили	111	241 531	1
≤10	15	76 748	0,60 (0,33; 1,04)
10–20	33	68 234	1,03 (0,66; 1,57)
>20	143	109 704	1,40 (1,03; 1,91)
Употребление алкоголя, статус (только мужчины):			
не употребляли или употребляли редко	17	48 956	1
употребляли умеренно	146	242 713	1,36 (0,85; 2,33)
злоупотребляли	87	70 133	2,00 (1,22; 3,49)
Язвенная болезнь желудка:			
нет	312	548 891	1
да	31	15 773	1,69 (1,14; 2,42)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки:			
нет	326	535 042	1
да	17	29 623	0,49 (0,29; 0,78)
Гастрит и дуоденит:			
нет	149	356 573	1
да	194	208 091	1,23 (0,98; 1,54)
Полипы желудка:			
нет	338	561 803	1
да	5	2 861	1,18 (0,42; 2,58)

жалась к границе статистической значимости ( $p < 0,1$ ). Не выявлено статистически значимой связи между полипозом желудка у работников изучаемой когорты, но число случаев этого заболевания было невелико (см. табл. 2).

Проведенный анализ выявил статистически значимое увеличение ОР заболеваемости РЖ при поглощенной в стенке желудка дозе внешнего гамма-излучения более 1,0 Гр по сравнению с работниками, у которых доза внешнего облучения не превышала 0,2 Гр (табл. 3). Оценка ОР заболеваемости РЖ, рассчитанная с поправками на пол, возраст и альфа-облучение, составила 1,37 (95%-ный ДИ 1,02; 1,83). После введения дополнительных поправок на статус курения, отношение к алкоголю, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки оценка ОР несколько возросла и была равна 1,48 (95%-ный ДИ 1,10; 1,98) (см. табл. 3).

Влияния внутреннего альфа-излучения на риск заболеваемости РЖ в изучаемой когорте не установлено (табл. 4), что соответствует результатам, полученным прежде [20–22]. Другими исследователями также не было выявлено канцерогенных эф-

фектов со стороны желудка при поступлении в организм альфа-излучателей (радия, тория, радона, плутония), что объясняют малой величиной доз, приходящихся на этот орган [32–34].

Ранее в исследовании «случай – контроль» у работников ПО «Маяк» было обнаружено увеличение риска заболеваемости РЖ при общем внешнем гамма-облучении в суммарной дозе более 3,0 Гр [20]. В когортных исследованиях, включавших работников основных заводов ПО «Маяк», было выявлено повышение риска заболеваемости (период наблюдения 1948–2004 гг.) [21] и смертности (период наблюдения 1948–2008 гг.) от РЖ с увеличением дозы внешнего гамма-облучения [22], однако оценки избыточного относительного риска лишь приближались к уровню статистической значимости ( $p < 0,07$  и  $< 0,06$  соответственно).

В рамках настоящего исследования расширен период наблюдения до 2013 г., а также при оценке влияния профессионального облучения на риск заболеваемости РЖ учтено воздействие более широкого спектра нерадиационных факторов, включая хронические заболевания желудка, которые могут быть обусловлены инфицированием *H. pylori*.

Таблица 3

Влияние пролонгированного общего внешнего гамма-облучения на риск заболеваемости раком желудка в изучаемой когорте

Поглощенная в стенке желудка доза внешнего гамма-излучения, Гр	Число случаев	Человеко-годы наблюдения	ОР (95%-ный ДИ)
Модель с поправками на пол, возраст и альфа-облучение:			
[0,0–0,2)	123	284 928	1
[0,2–0,5)	83	107 464	1,26 (0,95; 1,66)
[0,5–1,0)	58	71 608	1,24 (0,89; 1,69)
[1,0+)	79	82 125	1,37 (1,02; 1,83)
Модель с поправками на пол, возраст, статус курения и альфа-облучение:			
[0,0–0,2)	123	284 928	1
[0,2–0,5)	83	107 464	1,27 (0,96; 1,68)
[0,5–1,0)	58	71 608	1,26 (0,91; 1,72)
[1,0+)	79	82 125	1,44 (1,07; 1,93)
Модель с поправками на пол, возраст, статус курения, употребление алкоголя и альфа-облучение:			
[0,0–0,2)	123	284 928	1
[0,2–0,5)	83	107 464	1,29 (0,97; 1,70)
[0,5–1,0)	58	71 608	1,29 (0,93; 1,76)
[1,0+)	79	82 125	1,47 (1,09; 1,97)
Модель с поправками на пол, возраст, статус курения, употребление алкоголя, наличие язвенной болезни желудка и альфа-облучение:			
[0,0–0,2)	123	284 928	1
[0,2–0,5)	83	107 464	1,28 (0,96; 1,70)
[0,5–1,0)	58	71 608	1,28 (0,93; 1,75)
[1,0+)	79	82 125	1,47 (1,09; 1,96)
Модель с поправками на пол, возраст, статус курения, употребление алкоголя, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, альфа-облучение:			
[0,0–0,2)	123	284 928	1
[0,2–0,5)	83	107 464	1,29 (0,97; 1,71)
[0,5–1,0)	58	71 608	1,29 (0,93; 1,76)
[1,0+)	79	82 125	1,48 (1,10; 1,98)

Таблица 4

## Влияние пролонгированного внутреннего альфа-облучения на риск заболеваемости раком желудка в изучаемой когорте

Поглощенная в стенке желудка доза внутреннего альфа-излучения, Гр	Число случаев	Человеко-годы наблюдения	ОР (95%-ный ДИ)
Модель с поправками на пол, возраст и гамма-облучение:			
[0,0–0,2)	101	219 531	1
[0,2–0,5)	57	64 106	0,95 (0,66; 1,35)
[0,5–1,0)	35	27 361	1,04 (0,66; 1,61)
[1,0+)	10	6 727	1,26 (0,59; 2,42)
Модель с поправками на пол, возраст, статус курения и гамма-облучение:			
[0,0–0,2)	101	219 531	1
[0,2–0,5)	57	64 106	0,93 (0,65; 1,32)
[0,5–1,0)	35	27 361	1,03 (0,65; 1,60)
[1,0+)	10	6 727	1,26 (0,59; 2,42)
Модель с поправками на пол, возраст, статус курения, употребление алкоголя и гамма-облучение:			
[0,0–0,2)	101	219 531	1
[0,2–0,5)	57	64 106	0,93 (0,65; 1,32)
[0,5–1,0)	35	27 361	1,03 (0,65; 1,60)
[1,0+)	10	6 727	1,24 (0,58; 2,39)
Модель с поправками на пол, возраст, статус курения, употребление алкоголя, наличие язвенной болезни желудка и гамма-облучение:			
[0,0–0,2)	101	219 531	1
[0,2–0,5)	57	64 106	0,93 (0,65; 1,31)
[0,5–1,0)	35	27 361	1,03 (0,65; 1,60)
[1,0+)	10	6 727	1,24 (0,58; 2,41)
Модель с поправками на пол, возраст, статус курения, употребление алкоголя, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гамма-облучение:			
[0,0–0,2)	101	219 531	1
[0,2–0,5)	57	64 106	0,92 (0,64; 1,31)
[0,5–1,0)	35	27 361	1,02 (0,65; 1,59)
[1,0+)	10	6 727	1,20 (0,56; 2,31)

В когорте переживших атомную бомбардировку в Японии обнаружена зависимость между дозой острого гамма-нейтронного облучения и риском заболеваемости и смертности от РЖ [12, 13]. Повышение риска РЖ также выявлено у пациентов, перенесших лучевую терапию, и после введения  $^{131}\text{I}$  в связи с лечением гипертиреоза [14–19, 35].

Во многих исследованиях, включающих персонал ядерной промышленности зарубежных стран, население, проживающее на территориях, загрязненных радиоактивными выбросами и в зонах повышенного естественного радиационного фона, не получено убедительных доказательств связи между пролонгированным облучением в малых дозах и риском РЖ [36–39]. Однако в объединенной когорте работников ядерной индустрии Франции, Великобритании и США, у которых поглощенные в желудке дозы внешнего гамма-излучения составляли в среднем около 20 мГр, обнаружено увеличение риска РЖ, обусловленное радиационным воздействием [40].

**Выводы.** В результате проведенного исследования в когорте работников ПО «Маяк» обнаружено увеличение риска заболеваемости РЖ при пролонгированном внешнем гамма-облучении в сум-

марной поглощенной в стенке желудка дозе более 1,0 Гр. Учитывая то факт, что накопленные к настоящему времени данные о влиянии профессионального облучения на риск РЖ в целом неоднозначны, требуется детальный анализ зависимости «доза – ответ» в расширенной когорте работников ПО «Маяк».

Влияния пролонгированного внутреннего альфа-облучения на заболеваемость РЖ у работников ПО «Маяк» не выявлено.

В изучаемой когорте, как и в общей популяции, риск заболеваемости РЖ зависел от достигнутого возраста, пола, отношения к курению и употреблению алкоголя, а также от наличия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Источник финансирования.** Настоящая работа выполнена в рамках договора № 501-1-18 от 23 июля 2018 г. с Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» Федерального медико-биологического агентства «Эффекты хронического облучения».

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

## Список литературы

1. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World / M. Balakrishnan, R. George, A. Sharma, D.Y. Graham // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 8. – P. 36. DOI: 10.1007/s11894-017-0575-8
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. – 250 с.
3. Shi J., Qu Y-P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 38. – P. 13804–13819. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13804
4. Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* – 2014. – № 19, Suppl. 1. – P. 1–5. DOI: 10.1111/hel.12165
5. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study / A. Agudo, V. Cayssials, C. Bonet [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 107, № 4. – P. 607–616.
6. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis / D.N. Sinha, R.A. Suliankatchi, P.C. Gupta [et al.] // *Tob. Control.* – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 35–42. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053302
7. McLean M.H., El-Omar E.M. Genetics of gastric cancer // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – № 11. – P. 664–674. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.143
8. Gastric cancer: Environmental risk factors, treatment and prevention / A.A. Saghier, J.H. Kabanja, S. Afreen, M. Sagar // *J. Carcinogene Mutagene.* – 2013. – S14: 008. DOI: 10.4172/2157-2518.S14-008
9. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence / R. Welling, J.J. Beaumont, S.J. Petersen [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2015. – Vol. 72, № 2. – P. 151–159. DOI: 10.1136/oemed-2014-102178
10. Boniol M., Koechlin A., Boyle P. Meta-analysis of occupational exposures in the rubber manufacturing industry and risk of cancer // *Int. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46, № 6. – P. 1940–1947. DOI: 10.1093/ije/dyx146
11. Di Ciaula A. Asbestos ingestion and gastrointestinal cancer: a possible underestimated hazard // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 11, № 5. – P. 419–425. DOI: 10.1080/17474124.2017
12. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998 / D.L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka [et al.] // *Radiat. Res.* – 2007. – Vol. 168, № 1. – P. 1–64.
13. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases / K. Ozasa, Y. Shimizu, A. Suyama [et al.] // *Radiat. Res.* – 2012. – Vol. 177, № 3. – P. 229–243.
14. Stomach Cancer Following Hodgkin Lymphoma, Testicular Cancer and Cervical Cancer: A Pooled Analysis of Three International Studies with a Focus on Radiation Effects / E.S. Gilbert, R.E. Curtis, M. Hauptmann [et al.] // *Radiat. Res.* – 2017. – № 187. – P. 186–195.
15. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma / L.M. Morton, G.M. Dores, R.E. Curtis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – № 31. – P. 3369–3377.
16. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer / M. Hauptmann, S.D. Fossa, M. Stovall, F.E. von Leeuwen [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2015. – № 112. – P. 44–51.
17. Radiation dose and subsequent risk for stomach cancer in long-term survivors of cervical cancer / R.A. Kleinerman, S.A. Smith, E. Holowaty [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – № 86. – P. 922–929.
18. A reanalysis of curvature in the dose response for cancer and modifications by age at exposure following radiotherapy for benign disease / M.P. Little, M. Stovall, S.A. Smith, R.A. Kleinerman // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85, № 2. – P. 451–459. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.029
19. Malignant neoplasms after radiation therapy for peptic ulcer / Z.A. Carr, R.A. Kleinerman, M. Stovall [et al.] // *Radiat. Res.* – 2002. – Vol. 157, № 6. – P. 668–677.
20. Жунтова Г.В., Токарская З.Б., Беляева З.Д. Влияние радиационных и нерадиационных факторов риска на заболеваемость раком желудка у работников ПО «Маяк» // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2009. – Т. 54, № 2. – С. 38–46.
21. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004 / N. Hunter, I.S. Kuznetsova, E.V. Labutina, J.D. Harrison // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 109, № 7. – P. 1989–1996.
22. Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948–2008 / M. Sokolnikov, D. Preston, E. Gilbert [et al.] // *PLOS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0117784.
23. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview / A. Birchall, V. Vostrotin, M. Puncher [et al.] // *Radiat. Prot. Dosim.* – 2017. – № 176. – P. 10–31.
24. Mayak worker dosimetry study: an overview / E.K. Vasilenko, V.F. Khokhryakov, S.C. Miller [et al.] // *Health Phys.* – 2007. – Vol. 93, № 3. – P. 190–206.
25. *Epicure Users Guide* / D.L. Preston, J.H. Lubin, D.A. Pierce, M.E. McConney. – Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993.
26. Guggenheim D.E., Shah M.A. Gastric cancer epidemiology and risk factors // *J. Surg. Oncol.* – 2013. – № 107. – P. 230–236.
27. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies / R. Ladeiras-Lopes, A.K. Pereira, A. Nogueira [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2008. – № 19. – P. 689–701.
28. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort / E.J. Duell, N. Travier, L. Lujan-Barroso [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – № 94. – P. 1266–1275.
29. Salaspuro M. Interrelationship between alcohol, smoking, acetaldehyde and cancer // *Novartis Found. Symp.* – 2007. – № 285. – P. 80–89.
30. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis // *Gastroenterology.* – 2017. – № 153. – P. 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022

31. White J.R., Winter J.A., Robinson K. Differential inflammatory response to *Helicobacter pylori* infection: etiology and clinical outcomes // *Journal of Inflammation Research*. – 2015. – № 8. – P. 137–147.
32. Results of the first series of follow-up studies on Japanese Thorotrast patients and their relationships to an autopsy series / T. Mori, Y. Kato, S. Hatakeyama [et al.] // *Radiat. Res.* – 1999. – Vol. 152, № 6. – S. 72–80.
33. Malignancies in patients treated with high doses of Radium-224 / E.A. Nekolla, A.M. Kellerer, M. Kuse-Isingschulte [et al.] // *Radiat. Res.* – 1999. – Vol. 152, № 6. – S. 3–7.
34. Omar R.Z., Barber J.A., Smith P.G. Cancer morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. // *British J. of Cancer*. – 1999. – Vol. 79, № 7/8. – P. 1288–1301.
35. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism / L.E. Holm, P. Hall, K. Wiklund [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1991. – Vol. 83, № 15. – P. 1072–1077.
36. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks / E. Cardis, M. Vrijheid, M. Blettner [et al.] // *Radiat Res.* – 2007. – Vol. 167, № 4. – P. 396–416.
37. Updated Mortality Analysis of Radiation Workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948–2008 / J.D. Jr. Boice, S. Sarah, M.T. Cohen [et al.] // *Radiat. Res.* – 2011. – № 176. – P. 244–258.
38. Solid Cancer Mortality Associated with Chronic External Radiation Exposure at the French Atomic Energy Commission and Nuclear Fuel Company / C. Metz-Flamant, E. Samson, S. Caer-Lorho [et al.] // *Radiat. Res.* – 2011. – № 176. – P. 115–127.
39. Tao Z., Cha Y., Sun Q. Cancer mortality in high background radiation area of Yangjiang, China, 1979–1995 // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 1999. – Vol. 79, № 7. – P. 487–492.
40. Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS) / D.B. Richardson, E. Cardis, R.D. Daniels [et al.] // *Epidemiology*. – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 31–40. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000761.

Жунтова Г.В., Григорьева Е.С., Азизова Т.В. Риск заболеваемости раком желудка у работников радиационно опасного предприятия // *Анализ риска здоровью*. – 2019. – № 1. – С. 40–49. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.04

UDC 616.33–006.6

DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.04.eng

Read  
online



## RISK OF MORBIDITY WITH STOMACH CANCER AMONG WORKERS EMPLOYED AT RADIATION-HAZARDOUS ENTERPRISE

G.V. Zhuntova, E.S. Grigor'eva, T.V. Azizova

The Southern Urals Biophysics Institute of the RF Federal Medical and Biological Agency,  
19 Ozerskoe drive, Ozersk, 456780, Russian Federation

*We performed retrospective research among a cohort made up of workers employed at "Mayak" Production Association (Mayak PA), a state nuclear enterprise, who had been exposed to long-term external gamma-irradiation and internal alpha-irradiation caused by plutonium-239 under inhalation introduction. Our research goal was to assess impacts exerted by occupational irradiation and non-radiation factors on a risk of morbidity with stomach cancer (SC) in workers employed at Mayak PA.*

*We used individual data on occupational irradiation doses obtained from "Dosimetric system for Mayak PA workers – 2008" for external gamma-irradiation, and "Dosimetric system for Mayak PA workers – 2013" for internal alpha-irradiation. We applied Poisson regression to calculated odds ratio (OR) for morbidity with stomach cancer among the examined cohort both for radiation and non-radiation factors.*

© Zhuntova G.V., Grigor'eva E.S., Azizova T.V., 2019

**Galina V. Zhuntova** – Candidate of Medical Sciences; Leading Researcher; Clinical Department (e-mail: clinic@subi.su; tel.: +7 (351) 302-95-41; ORCIDID: <http://orcid.org/0000-0003-4407-3749>).

**Evgenia S. Grigor'eva** – Researcher; Clinical Department (e-mail: clinic@subi.su; tel.: +7 (351) 302-93-73; ORCIDID: <http://orcid.org/0000-0003-1806-9922>).

**Tamara V. Azizova** – Candidate of Medical Sciences; Deputy Director responsible for Research, Head of the Clinical Department (e-mail: clinic@subi.su; tel.: +7 (351) 302-91-90; ORCIDID: <http://orcid.org/0000-0001-6954-2674>).

We detected statistically significant influence exerted on risk of morbidity with SC among workers employed at Mayak PA by the following factors: age, sex, attitudes towards to smoking and alcohol intake, stomach and duodenum ulcer, and external gamma-irradiation. Taking into account adjustments as per non-radiation factors, we detected a statistically significant increase in OR of morbidity with SC which was equal to 1.48 (95 % CI 1.10; 1.98), when a dose of external gamma-irradiation accumulated in the stomach walls was more than 1.0 Gy. We didn't detect any correlation between risk of morbidity with CS among the examined cohort and internal alpha-irradiation.

Given that data obtained in epidemiologic research concerning impacts exerted by occupational irradiation on SC risks are ambiguous, it is necessary to clarify the obtained results and to perform more profound analysis of dose – response relationship among a more extended cohort of workers employed at Mayak PA.

**Key words:** morbidity risk, stomach cancer, gamma-irradiation, alpha-irradiation, smoking, alcohol, ulcer, dose – response relationship.

## References

1. Balakrishnan M., George R., Sharma A., Graham D.Y. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Current Gastroenterology Reports*, 2017, vol. 19, no. 8, 36 p. DOI: 10.1007/s11894-017-0575-8
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russian 2013 (morbidity and mortality)]. In: A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova eds. Moscow, MNIOI im. P.A. Gertsena Publ., 2015, 250 p. (in Russian).
3. Shi J., Qu Y-P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 38, pp. 13804–13819. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13804
4. Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, 2014, no. 19, suppl. 1, pp. 1–5. DOI: 10.1111/hel.12165
5. Agudo A., Cayssials V., Bonet C. [et al.]. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2018, vol. 107, no. 4, pp. 607–616.
6. Sinha D.N., Suliankatchi R.A., Gupta P.C., [et al.]. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis. *Tobacco Control*, 2018, vol. 27, no. 1, pp. 35–42. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053302
7. McLean M.H., El-Omar E.M. Genetics of gastric cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014, no. 11, pp. 664–674. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.143
8. Saghier A.A., Kabanja J.H., Afreen S., Sagar M. Gastric cancer: Environmental risk factors, treatment and prevention. *Journal of Carcinogenesis and Mutagenesis*, 2013, № S14:008. DOI: 10.4172/2157-2518
9. Welling R., Beaumont J.J., Petersen S.J. [et al.]. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occupational and Environmental Medicine*, 2015, vol. 72, no. 2, pp. 151–159. DOI: 10.1136/oemed-2014-102178
10. Boniol M., Koechlin A., Boyle P. Meta-analysis of occupational exposures in the rubber manufacturing industry and risk of cancer. *International Journal of Epidemiology*, 2017, vol. 46, no. 6, pp. 1940–1947. DOI: 10.1093/ije/dyx146
11. Di Ciaula A. Asbestos ingestion and gastrointestinal cancer: a possible underestimated hazard. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2017, vol. 11, no. 5, pp. 419–425. DOI: 10.1080/17474124.2017
12. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. [et al.]. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiation Research*, 2007, vol. 168, no. 1, pp. 1–64.
13. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A. [et al.]. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and non-cancer diseases. *Radiation Research*, 2012, vol. 177, no. 3, pp. 229–243.
14. Gilbert E.S., Curtis R.E., Hauptmann M. [et al.]. Stomach Cancer Following Hodgkin Lymphoma, Testicular Cancer and Cervical Cancer: A Pooled Analysis of Three International Studies with a Focus on Radiation Effects. *Radiation Research*, 2017, no. 187, pp. 186–195.
15. Morton L.M., Dore G.M., Curtis R.E. [et al.]. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, no. 31, pp. 3369–3377.
16. Hauptmann M., Fossa S.D., Stovall M., von Leeuwen F.E. [et al.]. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *British Journal of Cancer*, 2015, no. 112, pp. 44–51.
17. Kleiner R.A., Smith S.A., Holowaty E. [et al.]. Radiation dose and subsequent risk for stomach cancer in long-term survivors of cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2013, no. 86, pp. 922–929.
18. Little M.P., Stovall M., Smith S.A., Kleiner R.A., A reanalysis of curvature in the dose response for cancer and modifications by age at exposure following radiotherapy for benign disease. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2013, vol. 85, no. 2, pp. 451–459. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.029
19. Carr Z.A., Kleiner R.A., Stovall M. [et al.]. Malignant neoplasms after radiation therapy for peptic ulcer. *Radiation Research*, 2002, vol. 157, no. 6, pp. 668–677.
20. Zhuntova G.V., Tokarskaya Z.B., Belyaeva Z.D. Vliyaniye radiatsionnykh i neradiatsionnykh faktorov riska na zabolevaemost' rakom zheludka u rabotnikov PO «Mayak» [Influence of Radiation and Non-radiation Factors in Stomach Cancer Incidence among Mayak PA Workers]. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2009, vol. 54, no. 2, pp. 38–46 (in Russian).
21. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004. *British Journal of Cancer*, 2013, vol. 109, no. 7, pp. 1989–1996.
22. Sokolnikov M., Preston D., Gilbert E. [et al.]. Radiation Effects on Mortality from Solid Cancers Other than Lung, Liver, and Bone Cancer in the Mayak Worker Cohort: 1948–2008. *PLOS ONE*, 2015, vol. 10, no. 2, p. e0117784.



23. Birchall A., Vostrotin V., Puncher M. [et al.]. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview. *Radiation Protection Dosimetry*, 2017, no. 176, pp. 10–31.
24. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C. [et al.]. Mayak worker dosimetry study: an overview. *Health Physics*, 2007, vol. 93, no. 3, pp. 190–206.
25. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation Publ., 1993.
26. Guggenheim D.E., Shah M.A. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Surgical Oncology*, 2013, no. 107, pp. 230–236.
27. Ladeiras-Lopes R., Pereira A.K., Nogueira A. [et al.]. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes and Control*, 2008, no. 19, pp. 689–701.
28. Duell E.J., Travier N., Lujan-Barroso L. [et al.]. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2011, no. 94, pp. 1266–1275.
29. Salaspuuro M. Interrelationship between alcohol, smoking, acetaldehyde and cancer. *Novartis Foundation symposium*, 2007, no. 285, pp. 80–89.
30. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 2017, no. 153, pp. 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
31. White J.R., Winter J.A., Robinson K. Differential inflammatory response to Helicobacter pylori infection: etiology and clinical outcomes. *Journal of Inflammation Research*, 2015, no. 8, pp. 137–147.
32. Mori T., Kato Y., Hatakeyama S. [et al.]. Results of the first series of follow-up studies on Japanese Thorotrast patients and their relationships to an autopsy series. *Radiation Research*, 1999, vol. 152, no. 6, pp. 72–80.
33. Nekolla E.A., Kellner A.M., Kuse-Isingschulte M. [et al.]. Malignancies in patients treated with high doses of Radium-224. *Radiation Research*, 1999, vol. 152, no. 6, pp. 3–7.
34. Omar R.Z., Barber J.A., Smith P.G. Cancer morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *British Journal of Cancer*, 1999, vol. 79, no. 7/8, pp. 1288–1301.
35. Holm L.E., Hall P., Wiklund K. [et al.]. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Journal of the National Cancer Institute*, 1991, vol. 83, no. 15, pp. 1072–1077.
36. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. [et al.]. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiation Research*, 2007, vol. 167, no. 4, pp. 396–416.
37. Boice J.D. Jr., Sarah S., Cohen M.T. [et al.]. Updated Mortality Analysis of Radiation Workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948–2008. *Radiation Research*, 2011, no. 176, pp. 244–258.
38. Metz-Flamant C., Samson E., Cae'r-Lorho S. [et al.]. Solid Cancer Mortality Associated with Chronic External Radiation Exposure at the French Atomic Energy Commission and Nuclear Fuel Company. *Radiation Research*, 2011, no. 176, pp. 115–127.
39. Tao Z., Cha Y., Sun Q. Cancer mortality in high background radiation area of Yangjiang, China, 1979–1995. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 1999, vol. 79, no. 7, pp. 487–492.
40. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D. [et al.]. Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology*, 2018, vol. 29, no. 1, pp. 31–40. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000761

Zhuntova G.V., Grigor'eva E.S., Azizova T.V. Risk of morbidity with stomach cancer among workers employed at radiation-hazardous enterprise. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 40–49. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.04.eng

Получена: 29.10.2018

Принята: 19.01.2019

Опубликована: 30.03.2019



## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА И ОЦЕНКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ МУКОМОЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Т.А. Новикова, Ю.А. Алешина, А.Н. Данилов, В.Ф. Спирин

Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены, Россия, 410022, Саратов, ул. Заречная, 1а

*Представлена комплексная гигиеническая характеристика условий труда на типовых для современной зерноперерабатывающей отрасли мукомольных заводах. Показано, что работники мукомольного производства, занятые на всех этапах технологического цикла работ по переработке зерновой продукции в муку, подвержены воздействию комплекса неблагоприятных факторов производственной среды и трудового процесса. Условия труда работников классифицированы в соответствии с критериями руководства Р 2.2.2006-05 и отнесены ко второй и третьей степени вредности (классы 3.2 и 3.3). Установлено, что основными факторами, формирующими вредные условия труда, явились: пыль муки, зерновая пыль, производственный шум, неблагоприятный микроклимат и тяжесть труда, которая обусловлена высокой физической динамической общей нагрузкой с участием мышц рук, корпуса и ног, поддержанием неудобных и вынужденных рабочих поз, постоянным перемещением в зоне обслуживания оборудования и контроля технологического процесса. Категории подозреваемого профессионального риска здоровью работников согласно руководству Р 2.2.1766-03 оценены от среднего (существенного) риска до высокого (непереносимого) в зависимости от вида выполняемых работ. В качестве приоритетного фактора риска здоровью работников мукомольного производства определена запыленность воздуха рабочей зоны зерновой пылью и пылью муки. При оценке профессионального риска по данным периодических медицинских осмотров установлена достоверная причинно-следственная связь средней степени между факторами условий труда и заболеваниями органов дыхания ( $RR = 1,64$ ;  $EF = 39\%$ ,  $CI = 0,5-4,5$ ), что свидетельствует об их профессиональной обусловленности. На основании проведенных исследований определены приоритетные меры по снижению профессионального риска здоровью работников мукомольного производства.*

**Ключевые слова:** работники, производственная среда, мукомольное производство, вредные условия труда, профессиональный риск здоровью, заболевание, превышение гигиенических нормативов.

Развитие агропромышленного производства, обеспечивающего продовольственную безопасность страны, является основной стратегической задачей экономического развития Российской Федерации на современном этапе. Особого внимания заслуживает мукомольная отрасль, поскольку вырабатываемые из муки хлеб и хлебобулочные, макаронные крупяные изделия традиционно составляют незаменимую часть повседневного рациона россиян<sup>1</sup>. Вместе с тем технический уровень большинства действующих в настоящее время мукомольных заводов не соответствует современным требованиям. Находясь

в эксплуатации по 30–40 лет, они по своей технической и технологической оснащенности морально и физически устарели, износ основных производственных фондов достигает 62–70 %. На производстве используются устаревшие технологии и недостаточно автоматизированное оборудование [1], что приводит к формированию неблагоприятных условий труда работников.

Согласно имеющимся немногочисленным научным работам, выполненным в конце прошлого столетия, для условий труда мукомольной отрасли характерны неблагоприятные факторы производст-

© Новикова Т.А., Алешина Ю.А., Данилов А.Н., Спирин В.Ф., 2019

**Новикова Тамара Анатольевна** – кандидат биологических наук, доцент, руководитель лаборатории гигиены труда в сельском хозяйстве и перерабатывающей промышленности (e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru; тел.: 8 (905) 384-71-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0366-856X>).

**Алешина Юлия Александровна** – кандидат биологических наук, исполняющий обязанности старшего научного сотрудника лаборатории гигиены труда в сельском хозяйстве и перерабатывающей промышленности (e-mail: julita-80@mail.ru; тел.: 8 (845) 292-78-90).

**Данилов Алексей Николаевич** – доктор медицинских наук, доцент, директор (e-mail: niusgsar@mail.ru; тел.: 8 (845) 292-78-90).

**Спирин Владимир Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории гигиены окружающей среды (e-mail: vlad.spirin2011@yandex.ru; тел.: 8 (845) 292-78-90).

<sup>1</sup> О Государственной программе развития сельского хозяйства и регулирования рынков сельскохозяйственной продукции, сырья и продовольствия на 2013–2020 годы: Постановление Правительства РФ № 717 от 14 июля 2012 года [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902361843> (дата обращения: 18.02.2018).

венной среды (зерновая пыль, пыль муки, производственный шум, микроклиматический дискомфорт) и трудового процесса, которые оказывают негативное влияние на здоровье работников [2–4]. По результатам предварительных медицинских осмотров наиболее часто у мукомолов определялись заболевания органов дыхания, периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [2, 5]. Большинство исследований было посвящено изучению запыленности воздуха рабочей зоны мукомолов зерновой и мучной пылью, особенностям возникновения и течения болезней органов дыхания, а также эффективности их лечения [6–10].

Комплексных исследований условий труда при переработке зерновой продукции в муку не проводилось. Недостаточно информации по оценке профессионального риска здоровью работников мукомольных производств. Отсутствие современных данных по гигиене труда в мукомольной отрасли затрудняет разработку и актуализацию нормативно-методической базы по обеспечению гигиенической безопасности условий труда и профилактике нарушений здоровья работников этой социально значимой отрасли перерабатывающей промышленности. Все это свидетельствует об актуальности настоящих исследований.

**Цель исследований** – гигиеническая характеристика условий труда и оценка профессионального риска здоровью работников современного мукомольного производства.

**Материалы и методы.** Объектом исследований явились условия труда работников двух мукомольных заводов производительностью по 250 т в сутки, функционирующих в составе типового комбината хлебопродуктов. Проведены исследования запыленности воздуха рабочей зоны, параметров микроклимата в холодный и теплый периоды года, шума, общей вибрации, тяжести и напряженности трудового процесса на всех этапах технологического процесса переработки зерна в муку.

Анализ запыленности воздуха осуществлен с помощью гравиметрического определения массы пыли, уловленной из измеренного объема исследуемого воздуха. Отбор проб производился на бумажные фильтры АФА в зоне дыхания работников продолжительностью от 5 до 10 минут со скоростью 20 дм<sup>3</sup>/мин. Для каждой точки отбора с целью получения корректных результатов осуществлялось по пять повторений. Исследования массовой концен-

трации пыли и компонентного состава проведены с использованием стандартных методик и оборудования. Оценка производилась по среднесменной концентрации пыли в зависимости от времени контакта в соответствии действующими гигиеническими нормативами. Дисперсный состав пыли исследован с помощью прибора контроля запыленности воздуха ПКЗВ-905-1, предназначенного для автоматического определения счетной концентрации твердых частиц в анализируемом объеме воздуха ( $1000 \pm 100 \text{ см}^3$ ).

Исследования и оценка параметров микроклимата, шума и вибрации осуществлены в ходе штатных технологических процессов в соответствии с требованиями СанПиН 2.2.4.3359-16 «Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах»<sup>2</sup> с использованием средств измерений, внесенных в Государственный реестр средств измерений и прошедших поверку.

Исследования и оценка тяжести и напряженности трудового процесса проведены в соответствии с Р 2.2.2006-05 «Гигиена труда. Руководство, по гигиенической оценке, факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (прил. 15, 16)<sup>3</sup>. Всего отобрано 112 проб воздуха на содержание пыли, выполнено 376 исследований физических факторов рабочей среды, проведено 21 профессиографическое исследование трудового процесса.

Анализ структуры и категории профессионального риска оценивались в соответствии критериями Р 2.2.1766-03 «Руководство, по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки»<sup>4</sup>.

Состояние здоровья исследовалось по результатам периодического медицинского осмотра (ПМО) врачами-специалистами клиники профессиональных заболеваний ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Роспотребнадзора. В группу наблюдений вошли 39 работников мельниц, подвергавшихся воздействию вредных факторов условий труда, средний возраст которых составил  $44,9 \pm 4,1$  г., средний стаж работы в профессии –  $11,7 \pm 3,5$  г. В группу сравнения вошли 16 работников заводууправления, не подвергавшихся воздействию производственных факторов, средний возраст которых –  $48,2 \pm 3,5$  г., средний стаж работы –  $9,8 \pm 2,9$  г. Профессиональный состав группы наблюдения был представлен грузчиками участка сырья и аппаратчиками мукомольного производства, занятыми на различных этапах технологического процесса перера-

<sup>2</sup> СанПиН 2.2.4.3359-16. Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах: санитарно-эпидемиологические правила и нормативы [Электронный ресурс] // КОДЕКС. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/420362948> (дата обращения: 11.04.2018).

<sup>3</sup> Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда [Электронный ресурс] // КОДЕКС. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200040973> (дата обращения: 11.04.2018).

<sup>4</sup> Р 2.2.1766-03. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки [Электронный ресурс] // КОДЕКС. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901902053> (дата обращения: 11.04.2018).

ботки зерна в муку: грузчики – участок сырья, обойщики – обойное отделение, вальцовые – вальцевое отделение, рассевные и крупейщики – отделение размла, выбойщики – отделение выбойки. В соответствии с требованиями биомедицинской этики на участие в исследовании было получено информированное согласие всех обследованных.

Установление заболеваний, связанных с условиями труда, выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины определением степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой, в соответствии с Р 2.2.1766-03<sup>4</sup>, с расчетом показателей относительного риска (*RR*) и этиологической доли вклада факторов производственной среды в развитие патологии (*EF*). Для оценки достоверности полученных данных использован 95%-ный доверительный интервал (*CI*).

Статистическая обработка результатов гигиенических исследований была выполнена с применением программных приложений Microsoft Office-2007 (MS Excel-07) и программы Statistica 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** Технологический процесс переработки зерна в муку является многостадийным, сложным, высокомеханизированным и автоматизированным непрерывным поточным процессом. Основными последовательными и взаимосвязанными его этапами являются: формирование помольных партий зерна (участок сырья); очистка зерна от примесей и подготовка его к помолу (вальцевое отделение), размол зерна в муку и формирование сортов муки (размольное отделение), выбойка муки в тару (выбойное отделение). Особенностью технологического процесса является применение большого числа оборудования, в том числе герметизированного, с аспирацией его внутренних объемов. На обследованных заводах для транспортирования зерна, промежуточных продуктов размла, готовой продукции и отходов производства использовался пневмотранспорт и механический транспорт (нории и транспортеры), а также самотечные трубопроводы. Управление, регулировка и контроль работы оборудования осуществлялись в полуавтоматизированном и автоматизированном режимах, частично дистанционно с компьютеризированных пультов управления.

Результаты исследований показали, что ведущим неблагоприятным гигиеническим фактором в современном мукомольном производстве остается загрязненность воздуха рабочих помещений органической пылью сырья, промежуточных продуктов и готовой продукции. Основными причинами запыленности воздуха явились:

- неэффективная работа систем пылеудаления;
- недостаточно герметизированное оборудование, транспортирующее, очищающее или измельчающее зерно и продукты его переработки;
- отсутствие герметичности в местах сочленения зерно- и муководов с норями;
- небезопасность укрытия пылящего оборудования.

Исследования воздушной среды на содержание пыли в зоне дыхания работников мельзаводов основных профессиональных групп позволили установить, что вид пыли и ее количественное содержание зависели от этапа обработки зерна (табл. 1).

Как следует из представленных данных, уровни запыленности воздуха рабочей зоны превышали предельно допустимые концентрации (ПДК) на рабочих местах работников всех профессиональных групп мельзаводов.

Установлено, что зерновая пыль, присутствующая в воздухе рабочей зоны работников мельзаводов, смешивается со свободным диоксидом кремния ( $\text{SiO}_2$ ), доля которого может составлять от 10 до 40 %. Это соединение является наиболее вредной фракцией в плане опасности развития патологического процесса в органах дыхания [10, 11]. Зерновая пыль от 59,0 до 87,6 %, в зависимости от участка работ, состоит из частиц размером до 5 мкм, обладающих наибольшей проникающей способностью. Пыль муки органическая на 95,0 % состоит также из частиц до 5 мкм в анализируемом объеме ( $1000 \pm 100 \text{ см}^3$ ) воздуха. Согласно литературным данным, в зерновой и мучной пыли могут обнаруживаться: пыльца разнообразных растений, микроскопические грибы родов *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Tilletia* и др., бактерии рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, которые могут являться причиной развития у работников аллергических, грибковых и бактериальных патологий органов дыхания [5, 12–14]. После протравливания

Таблица 1

Гигиеническая характеристика факторов производственной среды работников мукомольного производства

Профессиональная группа работников	Фактор производственной среды				
	пыль зерновая, мг/м <sup>3</sup>	пыль муки, мг/м <sup>3</sup>	шум, эквивалентный уровень звука, дБА	среднесменная эквивалентная температура воздуха, °С (холодный период года)	среднесменная эквивалентная температура воздуха, °С (теплый период года)
Обойщики	11,29 ± 2,4	–	82 ± 0,79	11,9 ± 1,7	17,9 ± 1,2
Рассевные	12,0 ± 4,4	–	83 ± 0,91	11,6 ± 0,9	18,9 ± 1,9
Вальцовые	–	16,5 ± 4,1	84 ± 0,84	12,4 ± 0,78	18,3 ± 1,45
Крупейщики	–	9,7 ± 2,1	83 ± 0,78	12,4 ± 1,05	18,3 ± 1,45
Выбойщики	–	34,6 ± 4,3	78 ± 0,67	13,8 ± 1,11	18,5 ± 1,4
Грузчики	20,8 ± 2,8	–	78 ± 1,56	13,5 ± 0,56	17,2 ± 0,9
Допустимые значения	4	6	80	14,0–22,0	16,0–27,0

и газации в зерне могут присутствовать химические вещества (формальдегид) и пестициды [10].

Характерным неблагоприятным производственным фактором в мукомольном производстве, способным оказать вредное воздействие на здоровье работников, является производственный шум, генерируемый машинами и механизмами, транспортным оборудованием и вентиляционными системами [15, 16]. Шум, регистрируемый в рабочей зоне работников мукомольного производства постоянный, широкополосный, его уровни зависели от типа оборудования. Наиболее высокие уровни шума ( $104,0 \pm 0,72$  дБА) с превышением предельно допустимого уровня (ПДУ) во всем слышимом диапазоне спектра, за исключением частоты 63 Гц, были зарегистрированы на рабочих местах работников в размольном отделении у вальцовых станков. Уровни шума, создаваемые компрессорными установками, приводящими в действие пневмотранспорт для внутрицехового перемещения продукта, достигали  $101,8 \pm 0,48$  дБА с превышением ПДУ на частотах 63–8000 Гц. В зерноочистительном отделении у сепараторов, обоечных и моечных машин уровни звука колебались в пределах 87–95 дБА с превышением на частотах 250–8000 Гц. В звукоизолированных кабинах управления техпроцессом уровни шума не превышали ПДУ (80 дБА). Расчетные эквивалентные за рабочую смену уровни звука с учетом времени пребывания работников в зонах обслуживания оборудования превышали ПДУ не более чем на 5 дБА и соответствовали вредным условиям труда 1-й степени – классу 3.1 (см. табл. 1). В размольном отделении регистрировалась общая вибрация, скорректированный уровень которой не превысил ПДУ (класс 2).

В холодный период года в рабочих помещениях мельзаводов формировался охлаждающий микроклимат. Наиболее низкие температуры воздуха рабочей зоны отмечались на верхних этажах в производственных помещениях обойного отделения. Температура опускалась до 8 °С, что было на 7 °С ниже допустимых значений для категории работ (Па), характерной для аппаратчиков мукомольного производства. Вместе с тем среднесменная эквивалентная температура воздуха с учетом продолжительности пребывания работников в помещениях с охлаждающим микроклиматом составила 11,9 °С ( $13,8 \pm 1,11$ ), что характеризовало условия труда как вредные 1-й степени (класс 3.1).

Во всех помещениях во все периоды года отмечалась повышенная скорость движения воздуха – до 1,4–1,6 м/с (при норме 0,2–0,4 м/с), что могло усугублять воздействие пониженной температуры воздуха, вызывая формирование периферических нейрососудистых нарушений, гипертензии, респираторных заболеваний и заболеваний периферической нервной системы [17].

Тяжесть трудового процесса работников мельзаводов была обусловлена спецификой трудовой деятельности профессиональных групп работников. Обойщики, рассевные, вальцовые, крупейщики, осуществляя наблюдение за контрольно-измери-

тельными приборами и выполняя обслуживание оборудования, установленного на разных этажах, за время смены постоянно перемещались на расстояние более 8 км по горизонтали и до 2,5 км – по вертикали. Ликвидация заторов и завалов при движении зерна и продуктов его переработки по самотечкам производилась работниками в вынужденной рабочей позе, длительность поддержания которой составляла 7–10 % от времени смены. Суммарное время периодического нахождения в неудобной позе не превышало 25 % смены, количество вынужденных наклонов корпуса, превышающих 30°, составляло от 100 до 300 за смену. Выбойщики, выполняя выбивку муки в мешки, зашивку мешков и уборку рабочих мест, периодически (до 25 % времени смены) находились фиксированной неудобной рабочей позе. Трудовой процесс грузчиков склада сырья и склада готовой продукции был связан с ручным и частично механизированным подъемом и перемещением груза массой более 35 кг (класс 3.2). Количество вынужденных наклонов корпуса, превышающих 30°, составило от 51 до 100 за смену (класс 2). Общая оценка условий труда по тяжести трудового процесса грузчиков, обойщиков, выбойщиков соответствовала тяжелому труду класса 3.2, рассевных, вальцовых, крупейщиков – тяжелому труду класса 3.1. Известно, что тяжелый труд приводит к функциональному перенапряжению организма работников и может стать причиной развития профессиональных и профессионально-обусловленных заболеваний периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата [18, 19].

Напряженность труда работников (кроме грузчиков) на всех участках мукомольного производства характеризовалась полной операционной загруженностью (до 75 % времени смены), высокой сенсорной нагрузкой и нагрузкой на слуховой аппарат в результате повышенных уровней шума. Режим труда включал три дневные смены и одну ночную продолжительностью до 12 часов. Напряженность трудового процесса для работников всех профессиональных групп оценена как допустимая средней степени (класс 2).

Общая оценка условий труда работников мукомольного производства, проведенная с учетом совокупности факторов производственной среды и трудового процесса, соответствует вредным условиям труда 2-й и 3-й степеней (классы 3.2 и 3.3) в зависимости от вида работ (табл. 2).

По результатам количественной оценки экспозиции производственных факторов (по классам условий труда) в соответствии с критериями руководства Р 2.2.1766-03 выполнена оценка профессионального риска на основе определения категории предполагаемого профессионального риска. Установлено, что априорный риск здоровью аппаратчиков мукомольного производства от воздействия вредных факторов условий труда колебался от среднего (существенного) до высокого (непереносимого) в зависимости от технологического этапа переработки зерна.

Т а б л и ц а 2

Гигиеническая оценка условий труда и профессионального риска здоровью работников мельзаводов, занятых на различных этапах производственного процесса

Профессиональная группа работников	Фактор условий труда					Общая оценка	Категория профессионального риска
	АПФД	микроклимат	шум	тяжесть труда	напряженность труда		
Обойщики	3.1	3.1	3.1	3.2	2	3.2	Средний (существенный) риск
Рассевные	3.1	3.1	3.1	3.1	2	3.2	
Вальцовые	3.1	3.1	3.1	3.1	2	3.2	
Круповейщики	3.1	3.1	3.1	3.1	2	3.2	
Выбойщики	3.1	3.1	2	3.2	2	3.2	
Грузчики участка сырья	3.2	3.1	2	3.2	2	3.3	Высокий (непереносимый) риск

П р и м е ч а н и е : АПФД – аэрозоли преимущественно фиброгенного действия.

Для оценки влияния условий труда на состояние здоровья работников по результатам ПМО были рассчитаны показатели относительного риска ( $RR$ ) и этиологической доли ( $EF$ ) вклада факторов производственной среды в развитие заболеваний. В результате установлена средняя степень причинно-следственной связи заболеваний органов дыхания с работой ( $RR = 1,64$ ;  $EF = 39\%$ ,  $CI = 0,5-4,5$ ), что свидетельствует об их профессиональной обусловленности.

На основании проведенных исследований определены приоритетные меры по снижению профессионального риска здоровью работников мукомольного производства, включающие в первую очередь мероприятия по совершенствованию технологического процесса и оборудования. В связи с тем что на современном этапе в мукомольном производстве невозможно полностью исключить запыленность рабочей среды, особое значение приобретают превентивные технические, санитарно-гигиенические и медико-профилактические меры. В первую очередь сюда относятся: максимальная автоматизация и герметизация оборудования, контроль уровней запыленности рабочей среды, строгое соблюдение сроков текущего и капитального ремонтов оборудования, рационализация режимов труда и отдыха (защита временем). Важная роль принадлежит своевременному проведе-

нию периодических медицинских осмотров, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Результаты исследований позволяют сделать следующие **выводы**:

1. В процессе трудовой деятельности работники мукомольного производства подвержены воздействию комплекса вредных факторов производственной среды и трудового процесса, формирующих вредные условия труда 2-й и 3-й степеней (классы 3.2 и 3.3).

2. Категории профессионального риска здоровью работников в зависимости от вида выполняемых работ оценены от среднего (существенного) риска до высокого (непереносимого).

3. Установлена достоверная причинно-следственная связь средней степени заболеваний органов дыхания с работой, свидетельствующая об их профессиональной обусловленности.

4. При принятии управленческих решений по минимизации профессионального риска здоровью работников мукомольного производства приоритетным является предупреждение негативного воздействия запыленности воздуха рабочей зоны.

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

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

### Список литературы

1. Государственная программа развития сельского хозяйства и регулирования рынков сельскохозяйственной продукции, сырья и продовольствия на 2013–2020 годы: постановление Правительства № 717 от 14 июля 2012 года [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.ruspitomniki.ru> (дата обращения: 18.02.2018).
2. Маремуков Т.А. Исследование проблем развития зерновых и зерноперерабатывающих предприятий // Экономический вестник Ростовского государственного университета. – 2009. – Т. 7, № 4–3. – С. 112–115.
3. Шилов В.Н. Санитарно-гигиенические условия труда на предприятиях мукомольной промышленности // Актуальные вопросы гигиены в сельскохозяйственном производстве: межвузовский научный сборник. – Саратов: Издательство Саратовского университета, 1987. – С. 74–79.
4. Гигиеническая характеристика производственной среды мукомольных предприятий / К.Р. Дадияни [и др.] // Гигиена и санитария. – 1992. – № 11. – С. 45–49.
5. Грушко А.В., Латышевская Н.И. Состояние воздушной среды на рабочих местах на предприятиях мукомольной промышленности // Проблемы охраны производственной и окружающей среды: материалы международной научно-технической конференции. – Волгоград, 1997. – С. 27.

6. Немова И.С. Влияние неблагоприятных факторов производства на состояние здоровья рабочих мукомольного завода города Ульяновска // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 2. – С. 78–79.
7. Громова В.С. К гигиенической характеристике зерновой пыли // Гигиена труда и профзаболевания. – 1985. – № 3. – С. 33.
8. Pleuritis in pulmonology department: of City Clinical Hospital in Moscow / L. Sokolova, M. Fedorova, L. Macievich, M. Nefedova, L. Masaeva // European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 28. – P. 29–57.
9. Becklake M.R. Grain dust and health: Occupational pulmonary disease in grain workers: focus on grain dust and health / editors J. Dosman, D. Cotton. – New York: Academic Press, 1980. – P. 189–200.
10. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis / E. Fournier, A.B. Tonnel, P. Gosset [et al.] // Chest. – 1985. – Vol. 88. – P. 563–566.
11. Васильева О.С. Спирин В.Ф., Величковский Б.Т. Заболевания органов дыхания от органической пыли у работников сельского хозяйства // Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 560–574.
12. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 777 с.
13. К вопросу о загрязнении окружающей среды мукомольного и комбикормового заводов микроорганизмами бактериальной и грибковой природы / И.М. Сеидов [и др.] // Материалы V Съезда эпидемиологов и паразитологов Азербайджана. – Баку, 1980. – С. 87–89.
14. Шевляков В.В., Ушков С. А, Филонов В.П. Особенности биологического действия и гигиенической регламентации в воздухе рабочей зоны мучной пыли. – Минск: Республиканский институт высшей школы, 2010. – 160 с.
15. Respiratory symptoms in arable farmworkers: role of storage mites / A.D. Blainey, M.D. Topping, S. Oilier, R.J. Davies // Thorax. – 1988. – Vol. 43. – P. 697–702.
16. May J. Occupational hearing loss // Am. J. Ind. Med. – 2000. – Vol. 37, № 1. – P. 112.
17. Денисов Э.И., Ильяева Е.Н. Шум и риск потери слуха // Профессиональный риск для здоровья работников (руководство) / под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. – М.: Троянт, 2003. – С. 114–124.
18. Афанасьева Р.Ф., Бурмистрова О.В. Охлаждающая среда и ее влияние на организм // Профессиональный риск для здоровья работников (руководство) / под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. – М.: Троянт, 2003. – С. 142–149.
19. Данилов А.Н., Безрукова Г.А., Новикова Т.А. Тяжесть трудового процесса как детерминанта профессионального риска здоровью работников сельского хозяйства // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 59.
20. Risk factors for work-related low back pain in the People's Republic of China / K. Jin, G.S. Sorock, T. Courtney, Y. Liang, Z. Yao, S. Matz, L. Ge // Int. J. Occup. Environ. Health. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 26–33.

*Современное состояние условий труда и оценка профессионального риска здоровью работников мукомольного производства / Новикова Т.А., Аleshina Ю.А., Данилов А.Н., Спирин В.Ф. // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 50–57. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.05*

UDC 613.6.02

DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.05.eng

Read  
online



## CONTEMPORARY WORKING CONDITIONS AND ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL HEALTH RISK FOR WORKERS EMPLOYED AT FLOUR-GRINDING PRODUCTIONS

**T.A. Novikova, Yu.A. Aleshina, A.N. Danilov, V.F. Spirin**

Saratov scientific research institute of rural hygiene, 1a Zarechnaya Str., Saratov, 410022, Russian Federation

*The paper gives a complex hygienic characteristics of working conditions at typical contemporary flour-grinding productions which deal with grain processing. It is shown that workers who are employed at flour-grinding production and perform their work tasks at all the stages of technological cycle on grain processing are exposed to a set of adverse industrial factors related to their labor process. These factors create hazardous working conditions which are ranked as having the 2nd and the 3rd hazard degree (3.2 and 3.3 categories) as per the Guide P 2.2.2006-05. Among primary factors which create hazardous working conditions we can mention flour dust; grain dust; industrial noise; adverse microclimate; labor hardness*

caused by overall high physical dynamic loads borne by arms, body, and legs; a necessity to stay in an inconvenient and forced working posture; constant moving related to maintenance of equipment and control over production processes. According to the Guide P 2.2.1766-03, categories of expected occupational health risk for workers are estimated to vary from average (substantial) risk to high (intolerable) one depending on functions performed by a worker. Working area air contamination with grain dust and flour dust are considered to be a priority health risk factor for workers employed at flour-grinding production. As we assessed occupational risks as per data obtained during periodical medical examinations, we detected an average authentic cause-and-effect relationship between working conditions factors and respiratory organs diseases ( $RR = 1.64$ ;  $EF = 39\%$ ,  $CI = 0.5-4.5$ ), which meant such diseases were occupationally induced. Basing on the performed research, we developed priority measures which can help to reduce occupational health risks for workers employed at flour-grinding production.

**Key words:** workers employed at flour-grinding production; adverse working conditions; occupational health risk.

## References

1. Gosudarstvennaya programma razvitiya sel'skogo khozyaistva i regulirovaniya rynkov sel'skookhozyaistvennoi produktsii, syr'ya i prodovol'stviya na 2013–2020 gody: postanovlenie Pravitel'stva ot 14 iyulya 2012 goda №717. [The state program of development of agriculture and regulation of the agricultural production's markets, raw materials and food for 2013-2020: Resolution of the government of July 14, 2012 No. 717]. Available at: <https://www.ruspitomniki.ru> (18.02.2018) (in Russian).
2. Maremukov T.A. Issledovanie problem razvitiya zernovykh i zernopererabatyvayushchikh predpriyatii [Research on issues related to development of grain and grain-processing productions]. *Ekonomicheskii vestnik Rostovskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2009, vol. 7, no. 4–3, pp. 112–115 (in Russian).
3. Shilov V.N. Sanitarno-gigienicheskie usloviya truda na predpriyatiyakh mukomol'noi promyshlennosti [Sanitary and hygienic working conditions at the enterprises of the flour-grinding industry]. Aktual'nye voprosy gigieny v sel'skokhozyaistvennom proizvodstve: mezhvuzovskii nauchnyi sbornik. Saratov, Saratovskii universitet Publ., 1987, pp. 74–79 (in Russian).
4. Dadiani K.P. [et al.]. Gigienicheskaya kharakteristika proizvodstvennoi sredy mukomol'nykh predpriyatii [Hygienic characteristics of the production environment of the flour-grinding enterprises]. *Gigiena i sanitariya*, 1992, no. 11, pp. 45–49 (in Russian).
5. Grushko A.B., Latyshevskaya N.I. Sostoyanie vozdukhnoi sredy na rabochikh mestakh na predpriyatiyakh mukomol'noi promyshlennosti [Working area air at flour-grinding enterprises]. Problemy okhrany proizvodstvennoi i okruzhayushchei sredy: materialy mezhdunarodnoi nauchno-tekhnicheskoi konferentsii. Volgograd, 1997, 27 p. (in Russian).
6. Nemova I.S. Vliyaniye neblagopriyatnykh faktorov proizvodstva na sostoyaniye zdorov'ya rabochikh mukomol'nogo zavoda goroda Ul'yankovskaya [The influence of unfavourable industrial factors on the health condition mealing manufacture workers Ulyanovsk-town]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*, 2005, no. 2, pp. 78–79 (in Russian).
7. Gromova B.C. K gigienicheskoi kharakteristike zernovoi pyli [On hygienic characteristics of grain dust]. *Gigiena truda i profzabolevaniya*, 1985, no. 3, 33 p. (in Russian).
8. Sokolova L., Fedorova M., Macievich L., Nefedova M., Masaeva L. Pleurisies in pulmonology department: of City Clinical Hospital in Moscow. *European Respiratory Journal*, 2006, vol. 28, pp. 29–57.
9. Becklake M.R. Grain dust and health: Occupational pulmonary disease in grain workers: focus on grain dust and health. In: J. Dosman, D. Cotton, eds. New York, Academic Press Publ., 1980, pp. 189–200.
10. Fournier E., Tonnel A.B., Gosset P. [et al.]. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 1985, vol. 88, pp. 563–566.
11. Vasil'eva O.S. Spirin V.F., Velichkovskii B.T. Zabolevaniya organov dykhaniya ot organicheskoi pyli u rabotnikov sel'skogo khozyaistva [Respiratory organs diseases caused by organic dust in workers employed in agriculture]. Professional'nye zabolevaniya organov dykhaniya: natsional'noe rukovodstvo [Occupational respiratory organs diseases: national guide]. In: N.F. Izmerov, A.G. Chuchalin, eds. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, pp. 560–574 (in Russian).
12. Professional'naya patologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Occupational pathology: national guide]. In: N.F. Izmerov, ed. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, 777 p. (in Russian).

© Novikova T.A., Aleshina Yu.A., Danilov A.N., Spirin V.F., 2019

**Tamara A. Novikova** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Laboratory for Occupational Hygiene in Agriculture and Processing Industries (e-mail: [novikovata-saratov@yandex.ru](mailto:novikovata-saratov@yandex.ru); tel.: +7 (905) 384-71-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0366-856X>).

**Yuliya A. Aleshina** – Candidate of Biological Sciences, acting as Senior researcher at Laboratory for Occupational Hygiene in Agriculture and Processing Industries (e-mail: [julita-80@mail.ru](mailto:julita-80@mail.ru); tel.: +7 (845) 292-78-90).

**Aleksei N. Danilov** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director (e-mail: [niusgsar@mail.ru](mailto:niusgsar@mail.ru); tel.: +7 (845) 292-78-90).

**Vladimir F. Spirin** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory for Environmental Hygiene (e-mail: [vlad.spirin2011@yandex.ru](mailto:vlad.spirin2011@yandex.ru); tel.: +7 (845) 292-78-90).



13. Seidov I.M. [et al.]. K voprosu o zagryaznenii okruzhayushchei sredy mukomol'nogo i kombikormovogo zavodov mikroorganizmami bakterial'noi i gribkovoï prirody [On environmental contamination with bacteria and fungi at flour-grinding productions and combine fodder factories]. *Materialy V s"ezda epidemiologov i parazitologov Azerbaidzhana*, Baku, 1980, pp. 87–89 (in Russian).
14. Shevlyakov V.V., Ushkov S. A., Filonov V.P. Osobennosti biologicheskogo deistviya i gigenicheskoi reglamentatsii v vozdukhe rabochei zony muchnoi pyli [Peculiarities of biological effects exerted by flour dust and hygienic standardization of its contents in working area air]. *Respublikanskii institut vysshei shkoly*, Minsk, 2010, 160 p. (in Russian).
15. Blainey A.D., Topping M.D., Oilier S., Davies R.J. Respiratory symptoms in arable farmworkers: role of storage mites. *Thorax*, 1988, vol. 43, pp. 697–702.
16. May J. Occupational hearing loss. *American Journal of Industrial Medicine*, 2000, vol. 37, no. 1, 112 p.
17. Denisov E.I., Il'kaeva E.N. Shum i risk poteri slukha [Noise and risk of hearing loss]. Professional'nyi risk dlya zdorov'ya rabotnikov (rukovodstvo) [Occupational health risk for workers (guidelines)]. In: N.F. Izmerov, E.I. Denisov, eds. Moscow, Trovant Publ., 2003, pp. 114–124 (in Russian).
18. Afanas'eva R.F., Burmistrova O.V. Okhlazhdayushchaya sreda i ee vliyanie na organizm [Cooling environment and its effects on a body]. Professional'nyi risk dlya zdorov'ya rabotnikov (rukovodstvo) [Occupational health risk for workers (guidelines)]. In: N.F. Izmerov, E.I. Denisov, eds. Moscow, Trovant Publ., 2003, pp. 142–149 (in Russian).
19. Danilov A.N., Bezrukova G.A., Novikova T.A. Tyazhest' trudovogo protsessa kak determinanta professional'nogo riska zdorov'yu rabotnikov sel'skogo khozyaistva [Work hardiness as a determinant of occupational health risk in agricultural workers]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 9, pp. 59 (in Russian).
20. Jin K., Sorock G.S., Courtney T., Liang Y., Yao Z., Matz S., Ge L. Risk factors for work-related low back pain in the People's Republic of China. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 2000, vol. 6, no. 1, pp. 26–33.

Novikova T.A., Aleshina Yu.A., Danilov A.N., Spirin V.F. Contemporary working conditions and assessment of occupational health risk for workers employed at flour-grinding productions. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 50–57. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.05.eng

Получена: 31.08.2018

Принята: 11.11.2019

Опубликована: 30.03.2019



## ИНФОРМИРОВАНИЕ О РИСКЕ КАК ЭЛЕМЕНТ УСТОЙЧИВОСТИ СТРАТЕГИИ ЛИКВИДАЦИИ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В БЕЛАРУСИ

Е.В. Федоренко<sup>1</sup>, Н.Д. Коломиец<sup>2</sup>, Т.В. Мохорт<sup>3</sup>, А.Н. Волченко<sup>1</sup>,  
Е.Г. Мохорт<sup>3</sup>, С.В. Петренко<sup>4</sup>, С.И. Сычик<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3/3

<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

<sup>4</sup>Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Республика Беларусь, 220070, г. Минск, ул. Долгобродская, 23/1, К.410

*В Республике Беларусь внедрение стратегии обязательного использования высококачественной йодированной соли в пищевой промышленности имело следствием ликвидацию йодного дефицита у населения. Продажи йодированной соли в торговой сети составляют более 70 %. Однако в последние годы отмечено снижение внимания к данной проблеме, в том числе в средствах массовой информации, прекращение социальной рекламы о пользе йодированной соли. Объект исследования – уровень информированности населения о различных аспектах предупреждения йоддефицитных заболеваний, объективные индикаторы йодной обеспеченности. Цель исследования – определение возможных рисков снижения эффективности профилактики йоддефицитных заболеваний и обоснование путей предупреждения развития неблагоприятных тенденций.*

*Уровень знаний населения о проблеме йодного дефицита оценен методом анкетирования 805 жителей Республики Беларусь. Алиментарная экспозиция йодом рассчитана для различных сценариев с учетом естественного и привнесенного содержания йода в пищевых продуктах, а также уровня потребления. Йодурию оценивали с применением цери-арсенитного метода. Динамику заболеваемости простым нетоксическим зобом и врожденным гипотиреозом рассматривали как индикаторы йодной обеспеченности. Установлено, что основным источником знаний по вопросам здоровья большая часть респондентов считала лечащих врачей – 658 (81,7 %, 95 % ДИ 78,8–84,7) и средства массовой информации, в том числе интернет – 176 (21,9 %, 95 % ДИ 15,8–28,0). Более половины опрошенных (61,4 %, 95 % ДИ 60,8–62,0 %) и статистически значимо чаще медицинские работники (77,1 %, 95 % ДИ 70,7–83,61 %) считают, что в питании населения есть дефицит йода.*

*Установлено отсутствие риска избыточного поступления йода с пищевой продукцией. Выборочно проведенный мониторинг йодурии среди детей свидетельствует об адекватной йодной обеспеченности – более 100 мкг/л. Динамика первичной заболеваемости врожденным гипотиреозом подтверждает достижение устойчивого результата: первичная заболеваемость в 2006 г. составляла 1,96 на 100 тысяч населения, в 2017 г. – 0,94 на 100 тысяч населения, что свидетельствует о поддержке Республики Беларусь статуса страны с адекватным уровнем потребления йода. Намечившаяся тенденция снижения уровня информированности о проблеме йодного дефицита требует активизации информирования о риске развития йоддефицитных заболеваний, в том числе через средства массовой информации.*

**Ключевые слова:** йод, йодированная соль, мониторинг, йоддефицитные заболевания, информирование о риске.

© Федоренко Е.В., Коломиец Н.Д., Мохорт Т.В., Волченко А.Н., Мохорт Е.Г., Петренко С.В., Сычик С.И., 2019

**Федоренко Екатерина Валерьевна** – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по сопровождению практического санитарно-эпидемиологического надзора и работе с ЕЭК (e-mail: afedorenko71@mail.ru; тел.: +375 172-84-13-65; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

**Коломиец Наталья Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии (e-mail: ndkolomiets@mail.ru; тел. +375 293-54-39-04; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4837-5181>).

**Мохорт Татьяна Вячеславовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии (e-mail: tat\_mokh@mail.ru; тел.: +375 296-36-52-82; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5040-3460>).

**Волченко Алина Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии (e-mail: libertatta@gmail.com; тел.: +375 447-73-33-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0133-0904>).

**Мохорт Елена Геннадьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии (e-mail: al\_mokhort@mail.ru; тел.: +375 296-78-87-72; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6748-9598>).

**Петренко Сергей Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель научно-исследовательской лаборатории антропоэкологии и общественного здоровья (e-mail: petrenko51@yahoo.com; тел.: +375 256-12-14-10; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6248-4619>).

**Сычик Сергей Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент, директор (e-mail: respch@rspch.by; тел.: +375-172-84-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

Йод – эссенциальный микроэлемент, имеющий важное биологическое значение. Его недостаточное естественное поступление в организм вызывает развитие ряда йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) – заболеваний щитовидной железы, невынашивания беременности, повышения перинатальной смертности и риска развития физической и умственной отсталости детей, эндемического кретинизма. При этом заболеваемость коррелирует с количественным распределением йода в окружающей среде региона [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 1/3 населения планеты испытывают недостаток естественного поступления йода, что представляет серьезную опасность для потенциала общественного здоровья. Несмотря на серьезность последствий, ЙДЗ относятся к одной из немногих медико-социальных проблем, которые успешно поддаются массовой профилактике [2, 3]. Глобальные усилия, предпринятые мировым сообществом, существенно изменили географию ЙДЗ, при этом в мире основным методом борьбы с указанным состоянием было признано использование йодированной соли в домашних хозяйствах. В связи с этим многие страны-участники приняли соответствующие решения в национальном законодательстве, регулирующем вопросы питания населения. Однако столь радикальный путь в конечном итоге был поддержан не всеми странами по морально-этическим (свобода выбора), экономическим или политическим мотивам [4, 5].

Проблема йодной алиментарной недостаточности является актуальной и для Беларуси, что подтверждено наличием исторически известных эндемичных по зобу регионов, обусловленных геохимическим дефицитом йода в почвах (в пределах 0,1–9,23 мг/кг) и воде, используемой для питьевых нужд (1,9–3,2 мг/дм<sup>3</sup>). Так как страна территориально удалена от морских акваторий, в питании населения традиционно относительно низкое потребление морской рыбы и морепродуктов, которые могли бы естественным образом пополнить дефицит йода [6]. Исследования, проведенные в конце прошлого века, в том числе и под эгидой ВОЗ/ЮНИСЕФ, показали, что медиана йодурии составила 44,5 мкг/л, а распространенность эндемического зоба среди детского населения достигала 28,0–30,0 %. Эти данные еще раз подтвердили актуальность проблемы йодного дефицита для страны и необходимость принятия мер. Министерством здравоохранения Республики Беларусь начиная с 2000 г. была разработана и внедрена уникальная национальная стратегия ликвидации йодного дефицита, основанная на следующих принципах:

- внесение изменений в государственный стандарт Республики Беларусь, устанавливающий требования к содержанию йода в йодированной соли до  $40 \pm 15$  мг/кг;
- использование для обогащения соли йодата калия вместо калия йодида, позволяющего значи-

тельно улучшить сохранность йода и кулинарные качества продукции;

- обязательное использование йодированной соли при производстве пищевых продуктов и общественном питании, в том числе в организованных коллективах;
- информационная работа с населением на всех уровнях;
- медицинский и социально-гигиенический мониторинг.

Анализ индикаторов эффективности проводимой программы профилактики, определенных Iodine Global Network, включающих медиану экскреции йода с мочой более 100 мкг/л у школьников и беременных женщин на национальном и/или субнациональном уровне, меры по изменению подходов к йодированию соли, оценку доли йодированной соли надлежащего качества на потребительском рынке и в промышленности, позволил экспертам рекомендовать Международному совету по контролю йоддефицитных заболеваний (ICCIDD) отнести в 2013 г. Беларусь к странам с адекватной йодной обеспеченностью [7]. Устранение дефицита йода в питании не ведет к немедленной ликвидации ЙДЗ, требуется еще несколько лет упорной борьбы, прежде чем будет зафиксировано снижение частоты эндемического зоба среди населения, родившегося и проживающего в условиях биогеохимической провинции. Однако ослабление или прекращение контроля реализации мероприятий неизбежно приводит к ухудшению йодной обеспеченности и росту числа случаев новых ЙДЗ. Именно поэтому для оценки эффективности и поддержания устойчивости программы профилактики ЙДЗ на международном уровне рекомендовано проведение регулярного мониторинга проводимых мер по всем компонентам [8, 9, 10].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение возможных рисков снижения эффективности профилактики ЙДЗ и обоснование путей предупреждения развития неблагоприятных тенденций.

Были решены следующие задачи:

- проведены комплексные исследования уровня знаний населения о проблеме йодного дефицита и отношения к использованию потребителями йодированной соли;
- рассчитана алиментарная экспозиция йодом с использованием различных сценариев его поступления;
- проведена оценка йодной обеспеченности по мониторингу йодоурии, динамики заболеваемости простым нетоксическим зобом и первичным врожденным гипотиреозом.

**Материалы и методы.** Для изучения уровня информированности, направленного на оценку отношения населения к проблеме ЙДЗ, использовалась анкета, рекомендованная ВОЗ (с некоторыми дополнениями) для эпидемиологических исследований и применяемая на территории Республики

Беларусь с 1997 г. Всего было проанкетировано 805 жителей Республики Беларусь, проживающих в г. Минске и регионах страны. Для оценки алиментарной экспозиции йодом проводили расчет его поступления с учетом фоновое содержание и при обогащении, структуру потребления пищевой продукции с естественным содержанием йода, произведенной с использованием йодированной соли, а также обогащенной, оценивали с использованием частотного метода.

Определение уровня экскреции йода в моче осуществляли при помощи спектрофотометрического церий-арсенитного метода, принятого ВОЗ в качестве стандартного международного метода [11].

На основании выполненных исследований создана компьютерная база данных в системе EXCEL – ХР. Статистическая обработка данных проводилась средствами прикладной программной системы Statistica 6,0. Результаты анкетирования представлены в виде процентов с 95%-ным доверительным интервалом (95 % ДИ). Изучение заболеваемости простым нетоксическим зобом и первичным врожденным гипотиреозом проводили на основании данных государственной статистической отчетности<sup>1</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** В современных условиях доступ населения к любой информации о методах поддержания собственного здоровья, здоровом образе жизни, рациональном питании, применении в рационе определенных продуктов исключительно прост. Однако без специальной подготовки человеку достаточно сложно самостоятельно разобраться и сформировать правильное мнение по этим вопросам, еще более затруднительно следовать соответствующим принципам.

Мы закономерно предположили, что осведомленность по вопросам поддержания здоровья у медицинских работников должна быть лучше, чем у респондентов, профессиональная деятельность которых находится в других сферах. На этом основании для анализа результатов анкетирования мы сформировали две группы: группа 1 – 595 человек, не имеющих медицинского образования и не работающих в медицинских учреждениях, группа 2 – 210 человек, имеющих медицинское или биологическое образование, профессиональная деятельность которых связана с оказанием медицинской помощи (медработники).

Результаты показали, что основным источником получения информации относительно поддержания здоровья большая часть опрошенных респондентов назвала лечащих врачей – 658 (81,7 %; 95 % ДИ 78,8–84,7), в группах 1 и 2 доля положительных ответов отличалась незначительно и составила 83,9 % (95 % ДИ 80,6–87,1) и 75,7 % (95 % ДИ 69,0–82,4)

соответственно. Следующими важными источниками информации были названы интернет – 176 (21,9 %; 95 % ДИ 15,8–28,0), печатные издания – 118 (14,7 %; 95 % ДИ 8,3–21,0), телевидение – 80 (9,9 %; 95 % ДИ 3,4–16,5 %). Менее всего наши респонденты доверяли родственникам, друзьям и другим видам информации – от 1,5 до 7,0 % (95 % ДИ 0,0–13,6 %). Отвечая на вопрос о том, кто в большей степени должен заботиться о профилактике неинфекционных заболеваний, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, большинство респондентов склонялось к мнению, то это должен быть сам человек – 678 (84,2 %; 95 % ДИ 81,5–87,0). Популярными ответами также были – «заботиться должны медицинские работники» – 196 (24,4 %; 95 % ДИ 18,3–30,4) или «государство» – 130 (16,2 %; 95 % ДИ 9,8–22,5 %). Небольшое количество опрошенных – 30 (3,7 %; 95 % ДИ 0,0–10,6) – считает, что заботу об их здоровье должны проявлять «местные власти» и всего 8 (1,0 ± 0,3 %) (1,0 %; 95 % ДИ 0,0–8,3 %) респондентов указало на то, что перечисленные заболевания «не поддаются профилактике». Достоверных отличий в ответах лиц из группы 1 и 2 мы также не отметили. Несмотря на то что 84,2 % (95 % ДИ 81,5–87,0 %) респондентов считают, что должны о своем здоровье заботиться сами, только 258 (32,1 %; 95 % ДИ 26,4–37,7 %) человек из них самостоятельно регулярно контролировали артериальное давление. Интересовались этими показателями при посещении врача 287 (35,7 %; 95 % ДИ 30,1–41,2 %) и не контролировали – 260 (32,3 %; 95 % ДИ 26,6–38,0) респондентов. Среди 258 лиц, контролирующих артериальное давление, только четверть (24,4 %; 95 % ДИ 13,8–35,0 %) являлись медицинскими работниками. Таким образом, правильное понимание населением того, что необходимо следить за собственным здоровьем самостоятельно, в действительности не нашло подтверждения даже по одному из наиболее простых вопросов – контролю артериального давления, особенно среди медицинских работников.

В табл. 1 представлены результаты уровня осведомленности опрошенных респондентов по проблеме йодного дефицита. О заболеваниях щитовидной железы у себя или проживающих совместно родственников сообщили 156 (19,4 %; 95 % ДИ 13,2–25,6 %) человек: в группе 1 это были 111 человек (13,8 %; 95 % ДИ 7,4–20,2 %), в группе 2 – 45 (5,6 %; 95 % ДИ 0,0–12,3 %) от общего количества респондентов. Более половины всех опрошенных считают, что в нашей стране существует проблема йододефицита – 494 (61,4 %; 95 % ДИ 60,8–62,0 %)

<sup>1</sup> Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов в возрасте 18 лет и старше, проживающих в районе обслуживания организации здравоохранения, оказывающей медицинскую помощь за 20\_\_ год / утв. постановлением Национального статистического комитета Республики Беларусь № 168 08.10.2012 г., с изменениями № 90 от 11.08.2017 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.belcmt.by/ru/activity-of-the-center/statistika/state-statistical-reporting> (дата обращения: 12.11.2018).

Таблица 1

## Оценка знаний населения Республики Беларусь по проблеме йодного дефицита

Ответ на вопрос	Всего			Не работающие в медучреждениях			Медработники		
	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ
<i>Есть ли у Вас/родственников, проживающих с Вами, заболевания щитовидной железы?</i>									
Да	156	19	13,2–25,6	111	19	11,4–25,9	45	21	9,4–33,4
Нет	649	81	77,6–83,6	484	81	77,9–84,8	165	79	72,3–84,8
<i>Существует ли, по Вашему мнению, проблема йоддефицита в Республике Беларусь?</i>									
Да	494	61	60,8–62,0**	332	56	50,5–61,1*	162	77	70,7–83,6*
Нет	87	11	4,3–17,3	66	11	3,5–18,7	21	10	0,0–23,1
Затрудняюсь ответить	224	28	21,9–33,7	197	33	26,5–39,7*	27	13	0,0–25,7*
<i>Способен ли человек самостоятельно позаботиться о достаточном употреблении йода?</i>									
Да	495	62	60,9–62,1**	336	56	51,2–61,8*	159	76	69,0–82,4*
Нет	128	16	9,56–22,2	94	16	8,4–23,2	34	16	3,8–28,6
Затрудняюсь ответить	182	22	16,5–28,7	165	28	20,9–34,6	17	8	0,0–21,5
<i>Знаете ли Вы, что употребление в пищу только местных продуктов (выращенных и произведенных на территории республики) не может восполнить потребность организма в йоде?</i>									
Да	440	55	54,1–55,3**	276	46	40,5–52,3*	164	78	71,8–84,4*
Нет	348	43	42,6–43,9**	304	51	45,3–56,7*	44	21	8,9–33,0*
Затрудняюсь ответить	18	2	0,0–9,3	16	3	0,0–10,9	2	1	0,0–20,0
<i>Какие проблемы со здоровьем связаны с дефицитом йода?</i>									
Лишний вес	198	25	18,6–30,6	151	25	18,4–32,3	47	23	10,5–34,3
Снижение интеллекта	280	35	29,2–40,4**	162	27	20,4–34,4*	118	56	42,2–65,1*
Задержка роста	248	31	25,1–36,6	157	26	19,5–33,3	91	43	33,2–53,5
Бесплодие	152	19	12,7–25,1	94	16	8,4–23,4	58	28	16,1–39,1
Эндемический зоб	571	71	67,2–74,7**	384	65	59,8–69,3*	187	89	84,6–93,5*
Хроническая усталость	457	57	56,2–57,4**	313	53	47,1–58,1*	144	69	61,0–76,2*
Другое	15	2	0,0–8,9	10	2	0,0–10,1	5	2	0,0–17,3
Затрудняюсь ответить	42	5	0,0–12,0	41	7	0,0–14,0	1	0,5	0,0–14,0
<i>Нуждаются ли беременные и кормящие женщины в повышенном употреблении йода?</i>									
Да	505	63	62,2–63,3**	345	58	52,8–63,2*	160	76	69,6–82,8*
Нет	42	5	0,0–12,0	26	4	0,0–12,4	16	8	0,0–21,1
Не знаю	258	32	26,4–37,7	224	38	31,3–44,0*	34	16	3,8–28,6*

Примечание: \* – различия в группах 1 и 2 статистически значимы,  $p \leq 0,05$ ; \*\* – различия количества ответов в общей популяции статистически значимы по сравнению с количеством ответов в группе медицинских работников,  $p \leq 0,05$ .

человека, причем статистически значимо большее количество медицинских работников придерживаются этого мнения – 162 (77,1 %; 95 % ДИ 70,7–83,6 %), по сравнению с группой 1 – 332 (55,8 %; 95 % ДИ 50,5–61,1 %). Следует отметить, что согласно национальному опросу, проведенному в 2003 г. среди 5000 респондентов, 74 % из них были осведомлены о проблеме йоддефицита в Беларуси, при этом 87 % видели рекламу о потреблении йодированной соли по телевидению [12]. Указанное свидетельствует о снижении уровня информированности населения по проблеме ЙДЗ. При этом с учетом распределения приоритетных источников получения информации реклама на телевидении в текущий период не будет оказывать существенного влияния на осведомленность потребителей о необходимости алиментарной профилактики дефицита йода.

На вопрос о том, способен ли человек самостоятельно позаботиться о достаточном употреблении йода, утвердительно ответили 495 (61,5 %; 95 % ДИ 60,9–62,1) респондентов, при этом в группах 1 и 2 эти ответы вполне согласовывались с ответами

на предыдущий вопрос. В итоге в своих силах уверено статистически значимо больше медицинских работников – 159 (75,7 %; 95 % ДИ 69,0–82,4) – по сравнению лицами, не работающими в организациях здравоохранения – 336 (56,5 %; 95 % ДИ 51,2–61,7 %). Медицинских работников, затруднившихся ответить, было статистически значимо меньше – 8,1 % (95 % ДИ 0,0–21,5 %), чем лиц, не работающих в организациях здравоохранения, – 27,7 % (95 % ДИ 20,9–34,6). Полагающих, что с данной проблемой им самостоятельно не справиться, в обеих группах было одинаковое количество (15,8 %; 95 % ДИ 8,4–23,2, и 16,2 %; 95 % ДИ 3,8–28,6 %, соответственно).

На невозможность восполнить йодный дефицит, только употреблением пищевых продуктов «местного происхождения» указали более половины – 440 (55 %; 95 % ДИ 54,1–55,3) человек, однако среди медицинских работников этими знаниями владело достоверно большее число респондентов – 164 (78 %; 95 % ДИ 71,8–84,4).

Осведомленность медицинских работников о нарушениях состояния здоровья, обусловленных не-

достатком поступления йода в организм (такими, как снижение коэффициента интеллекта, эндемический зоб, хроническая усталость), была закономерно выше, чем в группе 1 и популяции в целом (см. табл. 1). Однако на то, что нехватка йода может препятствовать наступлению беременности (вызывать бесплодие), указали всего 28 % медицинских работников (95 % ДИ 16,1–39,1) и 16 % (95 % ДИ 8,4–23,4) других опрошенных, таким образом, только 152 человека в общей популяции (19 %; 95 % ДИ 12,7–25,1) полностью понимали важность проблемы. В то же время о необходимости употребления беременными и кормящими женщинами повышенного количества йода знало 2/3, или 505 опрошенных (63 %; 95 % ДИ 62,2–63,3), а среди 258 человек, которые затруднились ответить на данный вопрос, – 224 (86,8 %; 95 % ДИ 82,3–91,3 %) не имели медицинского образования.

Ответы на вопросы, связанные с используемыми методами профилактики йодной недостаточности, представлены в табл. 2. С мнением о том, что для профилактики йодного дефицита достаточно использовать только столовую йодированную соль, согласилось всего 134 (17 %; 95 % ДИ 10,3–23,0 %) человека, из них 15 % респондентов из группы 1 и 21 % – из группы 2. Среди 805 опрошенных около половины – 420 человек (52 %; 95 % ДИ 51,6–52,8 %) – посчитали, что использование одной йодированной соли будет недостаточной мерой профилактики йоддефицита. Причем в группе 1 (лиц без медицинского образования) статистически значимо больше респондентов, которые считают, что употребление только йодированной соли для восполнения содержания йода в организме достаточно или затруднившихся в ответе, по сравнению с группой медицинских работников. Вместе с йодированной солью, которую используют 392 (49 %; 95 % ДИ 48,1–49,3) респондента, участники анкетирования также в качестве источника йода активно указыва-

ли морепродукты – 471 (58,5 %; 95 % ДИ 57,9–59,1 %) человек, биологически активные добавки к пище (БАД) или поливитаминные комплексы – 171 (21,2 %; ДИ 15,1–27,4 %), грецкие орехи – 226 (28,1 %; 95 % ДИ 22,2–33,9 %) и другие обогащенные йодом продукты – 236 (17,4 %; 95 % ДИ 11,1–23,7 %). Причем медицинские работники статистически значимо чаще указывали на использование йодированной соли для профилактики ЙДЗ и статистически значимо реже – на употребление морепродуктов, по сравнению с группой респондентов без медицинского образования.

Таким образом, наблюдается снижение уровня информированности как населения в целом, так и медицинских работников о проблеме ЙДЗ, а также способах их предотвращения.

Хотя только 48,7 % (95 % ДИ 48,1–49,3 %) указали на постоянное использование йодированной соли, объективно отмечается значительно более высокий уровень потребления йодированной соли, что подтверждается объемами ее продаж в торговой сети. По данным мониторинга в 2016–2017 гг. он составляет 71,2–81,5 % от общего объема, при этом количество проданной соли с природным содержанием йода (например морской), не учитывалось. Такие высокие уровни продаж возможны благодаря тому, что наиболее популярные среди населения виды соли – каменная и выварочная – производятся в стране в достаточном количестве и практически не отличаются по цене, а также связаны с относительно высокой стоимостью импортируемой продукции. Необходимо учитывать тот факт, что в некоторые регионы республики в продажу поступает в 70–90 % йодированная соль. Для сравнения: в странах, где существует «свобода выбора соли», только около 50–60 % опрошенных респондентов указывают на ее постоянное употребление [13, 14, 15].

В настоящее время в республике осуществляется выпуск большого количества обогащенной

Таблица 2

## Методы профилактики йодной недостаточности в домашних хозяйствах

Ответ на вопрос	Всего			Не работающие в медучреждениях			Медработники		
	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ
<i>Может ли употребление йодированной соли в полной мере восполнить дефицит йода в организме?</i>									
Да	134	17	10,3–23,0	89	15	7,6–22,4	45	21	9,4–33,4
Нет	420	52	51,6–52,8**	289	49	42,8–54,3*	131	10	0,0–23,1*
Затрудняюсь ответить	251	31	25,5–36,9	217	36	30,1–42,9*	34	13	0,0–25,7*
<i>Что Вы используете для профилактики йоддефицита в организме?</i>									
Йодированную соль	392	49	48,1–49,3**	259	44	37,5–49,6*	133	63	55,1–71,5*
БАД к пище или поливитаминные комплексы	171	21	15,1–27,4	112	19	11,6–26,1	59	28	16,3–39,6
Морепродукты	471	59	57,9–59,1**	336	19	51,2–61,8*	135	64	16,3–39,6*
Грецкие орехи постоянно	226	28	22,2–33,9	167	57	21,3–34,9	59	28	16,3–39,6
Другие продукты, обогащенные йодом	236	17	11,1–23,7	224	17	9,5–24,1	74	19	6,9–21,4
Ничего	96	12	5,5–18,4	82	14	6,3–21,2	14	7	0,0–20,2

Примечание: \* различия в группах 1 и 2 статистически значимы,  $p \leq 0,05$ ; \*\* – различия количества ответов в общей популяции статистически значимы по сравнению с количеством ответов в группе медицинских работников,  $p \leq 0,05$ .

йодом пищевой продукции. В связи с этим было принципиально важным оценить все возможные источники, а также условия устойчивого и адекватного потребления йода с пищей населением, с одной стороны, и вероятность избыточного поступления обсуждаемого микронутриента – с другой. Были обоснованы различные модели по оценке поступления йода с рационом (табл. 3) [16].

При расчетном теоретическом поступлении йода по модели 1 средний уровень потребления с пищей составил всего 92 мкг в сутки, что может обеспечить 60 % от физиологической потребности (150 мкг в сутки). При высоких уровнях потребления в рамках этой же модели содержание йода в рационе повышается до 234,2 мкг в сутки и даже превышает физиологическую потребность. Однако реализация такой модели маловероятна и может наблюдаться для индивидуумов, которые придерживаются определенной высококалорийной диеты (например, среди спортсменов).

Поскольку в Республике Беларусь законодательно закреплено использование йодированной соли в пищевой промышленности<sup>2</sup>, сценарий поступления йода с пищей наиболее вероятен по модели 2. При этом содержание йода в рационе составляет 157,4 мкг/сут при среднем уровне потребления пищевых продуктов и 449,3 мкг/сут – при высоком. При использовании аgravированных сценариев (модель 3) и применении йодированной соли потребителем для досаливания в количестве 5 г в сутки закономерно наблюдается дальнейшее увеличение уровня йода в рационе – 366–879,9 мкг/сут, что не превышает значений верхнего безопасного уровня потребления йода (1100 мкг в сутки).

Мониторинг потребления йодированной соли необходим, чтобы гарантировать, что население потребляет достаточное количество йода, особенно в условиях рекомендаций по снижению потребления соли. Эксперты ВОЗ отмечают, что снижение количества потребляемого натрия в составе соли напрямую является экономически эффективным вмешательством в здоровье, которое может потенциально снизить заболеваемость и смертность, связанные с рядом актуальных неинфекционных заболеваний, уменьшить бремя медицинских расходов. Согласно этим рекомендациям в настоящее время рекомендуется взрослым уменьшить суточное потребление натрия до 2 г, что соответствует 5 г соли у взрослых (относится ко всем людям, с гипертонией или без нее), а для детей – рекомендуемый максимальный уровень потребления должен быть скорректирован на основе их энергетических потребностей, что будет существенно ниже по сравнению с потребностями взрослых [17, 18, 19].

Исследование потребления йода, основанные на расчетных значениях, должны подтверждаться объективными данными йодной обеспеченности. Реальную ситуацию состояния йодной обеспеченности иллюстрирует оценка экскреции йода с мочой и динамика заболеваемости йоддефицитными заболеваниями щитовидной железы. Динамика мониторинга экскреции йода с мочой в период с 2001 г. приведена на рис. 1. Данные свидетельствуют об отсутствии йодного дефицита, так как медиана йодурии во всех проведенных исследованиях у детей превышает 100 мкг/л.

Таблица 3

Модели оценки алиментарного поступления йода с рационом

Модель	Содержание йода	Потребление
1	Естественное во всех группах пищевой продукции	Средний уровень (медиана) потребления всех видов пищевой продукции
		Высокий уровень (90–95-й перцентиль) потребления всех видов пищевой продукции
2	Естественное в отдельных видах пищевой продукции, колбасные и хлебобулочные изделия изготавливаются с использованием йодированной соли	Средний уровень (медиана) потребления всех видов пищевой продукции
		Высокий уровень (90–95-й перцентиль) потребления всех видов пищевой продукции
3	Естественное в отдельных видах пищевой продукции, колбасные изделия изготавливаются с использованием йодированной соли, хлебобулочные и молочные продукты изготавливаются с использованием йодированной соли или йодказеина, яйца обогащены йодом путем биообогащения	Средний уровень (медиана) потребления всех видов пищевой продукции, доля обогащенных пищевых продуктов может составлять 10, 50 и 100 % от общего потребления в рационе
		Высокий уровень (90–95-й перцентиль) потребления всех видов пищевой продукции, доля обогащенных пищевых продуктов может составлять 10, 50 и 100 % от общего потребления в рационе

<sup>2</sup> Требования к продовольственному сырью и пищевым продуктам: санитарные нормы и правила / утв. пост. Министерства здравоохранения Респ. Беларусь № 52 от 21.06.2013 г. – Минск, 2013. [Электронный ресурс]. – URL: [http://rche-ph.by/news/postanovlenie-52-ot-21-iyunya-2013-g-ob-utverzhenii-sanitarnykh-norm-\\_1386688238.html](http://rche-ph.by/news/postanovlenie-52-ot-21-iyunya-2013-g-ob-utverzhenii-sanitarnykh-norm-_1386688238.html) (дата обращения: 20.11.201).

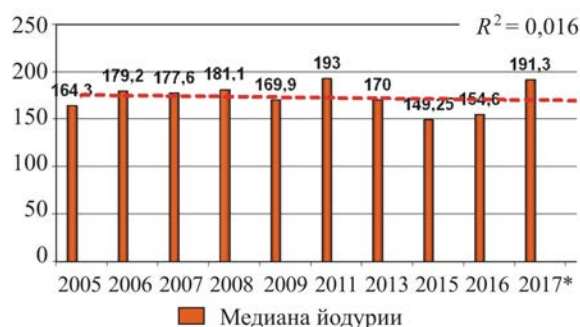


Рис. 1. Мониторинг экскреции йода с мочой в репрезентативных группах детей Беларуси (2001–2017 гг.)

Еще одним из наиболее достоверно оцениваемых показателей йодной обеспеченности является уровень распространения простого нетоксического зоба в общей популяции и у детей до 18 лет. Динамика первичной заболеваемости простым нетоксическим зобом снизилась с 325,0 на 100 тысяч населения в 2000 г. до 51,51 на 100 тысяч населения в 2017 г. (рис. 2). Менее значимый, однако, достоверный результат снижения первичной заболеваемости был зарегистрирован у детей до 18 лет, в 2017 г. он составил 136,31 на 100 тысяч населения.

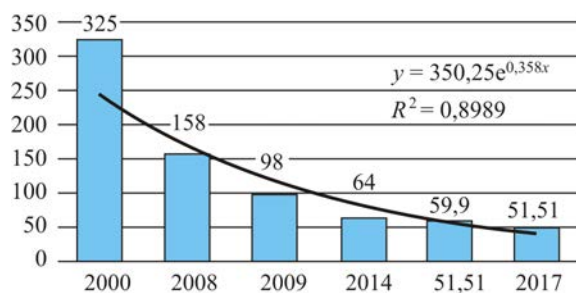


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости простым нетоксическим зобом (на 100 тысяч населения) за период 2000–2017 гг.

В качестве точного индикатора неонатального и материнского статуса йодного пищевого обеспечения используется заболеваемость первичным врожденным гипотиреозом, диагностируемым по данным неонатального скрининга [20]. В Республике Беларусь неонатальный скрининг проводится в соответствии с консенсусом Европейского общества детских эндокринологов [21]. Частота выяв-

ления врожденных тиреоидных дисфункций свидетельствует о достижении значений, определяемых в Европейском регионе при отсутствии йодной недостаточности. Уже в 2014 г. из 118 064 детей (всего родилось 118 697 детей) этот показатель равнялся 1:4216 новорожденных. По данным второго этапа скрининга также очевидна положительная динамика: если первичная заболеваемость врожденным гипотиреозом в 2006 г. составила 1,96 на 100 тысяч населения, то в 2017 г. она не превышала 0,94 на 100 тысяч населения.

**Выводы.** Проведенные комплексные исследования убедительно свидетельствуют об эффективности национальной программы ликвидации ЙДЗ и поддержании Республикой Беларусь статуса страны с адекватным уровнем потребления йода. Выбранная стратегия законодательно закреплённого использования йодированной соли в пищевой промышленности и общественном питании позволяет обеспечить адекватные уровни поступления йода с рационами и обеспечивает запас, необходимый для снижения потребления соли населением. При этом риск избыточного поступления йода с обогащенной пищевой продукцией отсутствует. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о снижении уровня информированности о проблеме ЙДЗ как населения в целом, так и медицинских работников, понимания ключевой роли йодированной соли в профилактике указанных заболеваний. При сохранении таких тенденций в условиях недостаточного информирования об эффективных мерах профилактики возможно снижение достигнутого уровня йодной обеспеченности населения, негативные последствия которого будут реализовываться в повышении уровня ЙДЗ. Поэтому активизация информационной кампании, направленной как на медицинских работников, так и на потребителей, включающей наиболее эффективные современные методы коммуникации – через средства массовой информации, в том числе через интернет, является своевременной и актуальной.

Указанное, наряду с реализацией мер в области гигиенического и медицинского мониторинга, позволит сохранить долгосрочную устойчивость национальной системы профилактики ЙДЗ.

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

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

## Список литературы

1. Zimmermann M.B. Iodine deficiency in industrialised countries. Geographical and geological influences on nutrition // Proc. Nutr. Soc. – 2010. – № 69. – P. 133–43. DOI: 10.1017/s0029665109991819
2. A guide for program managers. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination [Электронный ресурс] // World Health Organization, UNICEF, ICCIDD. Third edition. – 2008. – 98 p. – URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine\\_deficiency/9789241595827/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/9789241595827/en/) (дата обращения: 07.11.2018).
3. Герасимов Г.А. О новых рекомендациях ВОЗ и ЮНИСЕФ по профилактике йододефицитных заболеваний // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 2–7.



4. Pearce E.N., Andersson M., Zimmermann M.B. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? // *Thyroid*. – 2013. – Vol. 23, № 5. – 523 p. DOI: 10.1089/thy.2013.0128
5. Prete A., Paragliola R.M., Corsello M. Iodine Supplementation: Usage “with a Grain of Salt” // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – № 312305. – P. 1–8. DOI: 10.1155/2015/312305
6. Проблема дефицита йода и пути ее решения в Республике Беларусь / Н.Д. Коломиец, Т.В. Мохорт, Е.В. Федоренко [и др.] // *Гигиена и санитария*. – 2016. – № 5. – С. 417–422.
7. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы / Т.В. Мохорт, Н.Д. Коломиец, С.В. Петренко, Е.В. Федоренко, Е.Г. Мохорт // *Проблемы эндокринологии*. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 170–179.
8. Герасимов Г.А., van der Haar F., Lazarus J.H. Обзор возможных стратегий профилактики йодного дефицита в странах Юго-Восточной Европы и Центральной Азии: 2009–2016 // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 16–22.
9. Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2014. – 45 p. – URL: [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/fortification\\_foodgrade\\_saltwithiodine/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/fortification_foodgrade_saltwithiodine/en/) (дата обращения: 08.11.2018).
10. Ensuring Effective Prevention of Iodine Deficiency Disorders / H. Völzke, P. Caron, L. Dahl, J. de Castro [et al.] // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 189–196. DOI: 10.1089/thy.2015.0543
11. Urinary iodine excretion and serum thyroid function in adults after iodinated contrast administration / S.Y. Lee, D.L. Chang, X. He [et al.] // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 471–477. DOI: 10.1089/thy.2015.0024
12. IDD NEWSLETTER [Электронный ресурс]. – 2006. – Vol. 23, № 2. – URL: [http://www.ign.org/cm\\_data/IDD-NL-2006-2.pdf](http://www.ign.org/cm_data/IDD-NL-2006-2.pdf) (дата обращения: 07.11.2018).
13. Оценка эффективности профилактики дефицита йода у взрослого населения Санкт-Петербурга / Д.Е. Соболева, С.В. Дора, Т.Л. Каронова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2017. – Vol. 19, № 4. – С. 65–69.
14. Осведомленность населения России о йододефицитных заболеваниях и способах их профилактики / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова [и др.] // *Клин. и эксперим. тиреоидология*. – 2016. – Vol. 12, № 3. – С. 25–30.
15. Pastorelli A.A., Stacchini P., Olivieri A. Daily iodine intake and the impact of salt reduction on iodine prophylaxis in the Italian population // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol. 69, № 2. – P. 211–215. DOI: 10.1038/ejcn.2014.206
16. Методология оценки риска здоровью, ассоциированного с обогащением пищевой продукции (на примере йода) / Е.В. Федоренко, Н.Д. Коломиец, Т.В. Мохорт [и др.] // *Современные проблемы состояния и эволюции таксонов биосферы*. – М.: ГЕОХИ РАН, 2017. – Труды биогеохим. лаб. – Т. 26. – 157–162 с.
17. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period / K.B. Harding, J.P. Peña-Rosas, A.C. Webster [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 3. DOI: 10.1002/14651858.cd011761.pub2
18. Knust K.S., Leung A.M. Iodine: Basic Nutritional Aspects [Электронный ресурс] // *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. – 2017. – P. 133–141. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128021682000117> (дата обращения: 21.11.2018).
19. Monitoring the iodine status of pregnant women in the United States / K.M. Sullivan, C.G. Perrine, E.N. Pearce, K.L. Caldwell // *Thyroid*. – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 520–521. DOI: 10.1089/thy.2012.0217
20. Zimmermann M.B., Aeberli I., Torresani T., Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82, № 2. – P. 388–392. DOI: 10.1093/ajcn.82.2.388
21. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism / J. Léger, A. Olivieri, M. Donaldson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 2. – P. 363–384. DOI: 10.1210/jc.2013-1891

*Информирование о риске как элемент устойчивости стратегии ликвидации йододефицитных заболеваний в Беларуси / Е.В. Федоренко, Н.Д. Коломиец, Т.В. Мохорт, А.Н. Волченко, Е.Г. Мохорт, С.В. Петренко, С.И. Сычик // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 58–67. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.06*

## RISK COMMUNICATION AS A COMPONENT THAT PROVIDES STABILITY OF STRATEGY AIMED AT ELIMINATING DISEASES CAUSED BY IODINE DEFICIENCY IN BELARUS

**E.V. Phedorenko<sup>1</sup>, N.D. Kolomiets<sup>2</sup>, T.V. Mokhort<sup>3</sup>, A.N. Volchenko<sup>1</sup>,  
E.G. Mokhort<sup>3</sup>, S.V. Petrenko<sup>4</sup>, S.I. Sychik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Scientific-Practical Hygiene Center, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Belarus

<sup>2</sup> Belarus Medical Academy for Post-graduate Studies, 3/3 P. Brovki Str., Minsk, 220013, Belarus

<sup>3</sup> Belorusskiy State Medical University, 83 Dzerzhinskiy av., Minsk, 220116, Belarus

<sup>4</sup> A.D. Sakharov's International State Ecological Institute, 23/1 Dolgobrodskaya Str., Minsk, 220070, Belarus

*There is a strategy being implemented now in Belarus that involves obligatory application of high quality iodized salt in food industry; it has resulted in iodine deficiency elimination among population. Sales of iodized salt account for more than 70 % of the overall salt sales in retail outlets. However, attention paid to the issue has started to decline recently, including mass media; at present there is no social advertising that informs people about iodized salt being useful for their health. Our research object was population awareness about various aspects related to prevention of diseases caused by iodine deficiency and objective indicators of iodine provision. Our research goal was to determine probable risks of iodine deficiency prophylaxis becoming less efficient and to substantiate ways how to prevent negative trends.*

*Data and methods. We assessed population awareness on iodine deficiency via questioning; overall, 805 people living in Belarus took part in it. Alimentary exposure to iodine was calculated for various scenarios taking into account natural iodine contents and artificially added iodine in food products as well as consumption volumes. Ioduria was assessed with cerium-arsenite technique. We considered dynamics in morbidity with simple goiter and congenital hypothyroidism to be indicators of iodine provision. Basic results. We detected that most respondents, 658 (81.7 %, 95 % CI 78.8–84.7) to be exact, thoughts that their therapists were the primary source of knowledge on health-related issues; 176 (21.9 %, 95 % CI 15.8–28.0) trusted mass media including the Internet. More than half respondents (61.4 %, 95 % CI 60.8–62.0 %) and medical personnel statistically significantly more frequently (77.1 %, 95 % CI 70.7–83.61 %) believed there was a iodine deficiency problem existing in the country.*

*We didn't detect any risk of excessive iodine introduction with food products. Selective monitoring over ioduria among children proves their iodine provision is quite appropriate as it amounts to more than 100 µg/l. Dynamics of primary morbidity with congenital hypothyroidism confirms that stable positive results have been achieved in the sphere; in 2006 primary morbidity was equal to 1.96 per 100 thousand people, but in 2017 it dropped to 0.96 per 100 thousand people. It proves that Belarus is among countries where population consume proper amounts of iodine. But an arising trend for lower awareness about iodine deficiency calls for more active risk communication about possible diseases related to iodine deficiency, including mass media campaigns.*

**Key words:** iodine, iodized salt, monitoring, diseases caused by iodine deficiency, risk communication.

© Phedorenko E.V., Kolomiets N.D., Mokhort T.V., Volchenko A.N., Mokhort E.G., Petrenko S.V., Sychik S.I., 2019

**Ekaterina V. Phedorenko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director responsible for support of practical sanitary-epidemiologic surveillance and work with the Eurasian Economic Commission (e-mail: afedorenko71@mail.ru; tel. +375 172-84-13-65; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

**Natalia D. Kolomiets** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Epidemiology and Microbiology (e-mail: ndkolomiets@mail.ru; tel. +375 293-54-39-04; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4837-5181>).

**Tatyana V. Mokhort** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Endocrinology Department (e-mail: tat\_mokh@mail.ru; tel. +375 296-36-52-82; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5040-3460>).

**Alina N. Volchenko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department for Epidemiology and Microbiology (e-mail: libertatta@gmail.com; tel. +375 447-73-33-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0133-0904>).

**Elena G. Mokhort** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Endocrinology Department (e-mail: al\_mokhort@mail.ru; tel. +375 296-78-87-72; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6748-9598>).

**Sergey V. Petrenko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Research Laboratory for Anthropoecology and Public Health (e-mail: petrenko51@yahoo.com; tel. +375 256-12-14-10; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6248-4619>).

**Sergey I. Sychik** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific-Practical Hygiene Center (e-mail: respch@rspch.by; tel. +375 172-84-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

## References

1. Zimmermann M.B. Iodine deficiency in industrialised countries. Geographical and geological influences on nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2010, no. 69, pp. 133–43. DOI: 10.1017/s0029665109991819
2. A guide for program managers. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization, UNICEF, ICCIDD, 2008, vol. 3, 98 p. Available at: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine\\_deficiency/9789241595827/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/9789241595827/en/) (08.11.2018).
3. Gerasimov G.A., Onovykhrekomentatsiyakh VOZiYu NISEF poprofilaktiki yododefitsitnykh zabolevaniy [About New Recommendation of WHO and UNICEF for prevention of Iodine Deficiency Disorders]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 2008, vol. 4, no. 1, pp. 2–7 (in Russian).
4. Pearce E.N., Andersson M., Zimmermann M.B. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid*, 2013, vol. 23, no. 5, 523 p. DOI: 10.1089/thy.2013.0128
5. Prete A., Paragliola R.M., Corsello M. Iodine Supplementation: Usage “with a Grain of Salt”. *International Journal of Endocrinology*, 2015, no. 312305, pp. 1–8. DOI: 10.1155/2015/312305
6. Kolomiets N.D., Mokhort T.V., Fedorenko E.V. [et al.]. Problema defitsita yoda i puti resheniya v Respublike Belarus' [The problem of Iodine Deficiency and its Solution in the Republic of Belarus]. *Gigienai i sanitariya*, 2016, no. 5, pp. 417–422 (in Russian).
7. Mokhort T.V., Kolomiets N.D., Petrenko S.V., Fedorenko E.V., Mokhort E.G. Dinamicheskii monitoring yodno-iobespechennosti v Belarusi: rezul'taty i problemy [Dynamic monitoring of iodine sufficiency in Belarus: results and problems]. *Problemy endokrinologii*, 2018, vol. 64, no. 3, pp. 170–179 (in Russian).
8. Gerasimov G.A., vanderHaar F., Lazarus J.H. Obzor vozmozhnykh strategii profilaktiki yodnogo defitsita v stranakh Yugo-Vostochnoi Evropy i Tsentral'noi Azii: 2009–2016 [Overview of Iodine Deficiency Prevention Strategies in the South-Eastern Europe and Central Asia Region: 2009–2016]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 16–22 (in Russian).
9. Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. *World Health Organization*, 2014, 45 p. Available at: [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/fortification\\_foodgrade\\_saltwithiodine/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/fortification_foodgrade_saltwithiodine/en/) (07.11.2018).
10. Völzke H., Caron P., Dahl L., de Castro J. [et al.]. Ensuring Effective Prevention of Iodine Deficiency Disorders. *Thyroid*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 189–196. DOI: 10.1089/thy.2015.0543
11. Lee S.Y., Chang D.L., He X. [et al.]. Urinary iodine excretion and serum thyroid function in adults after iodinated contrast administration. *Thyroid*, 2015, vol. 25, no. 5, pp. 471–477. DOI: 10.1089/thy.2015.0024
12. IDD NEWSLETTER, 2006, vol. 23, no. 2. Available at: [http://www.ign.org/cm\\_data/IDD-NL-2006-2.pdf](http://www.ign.org/cm_data/IDD-NL-2006-2.pdf) (07.11.2018).
13. Soboleva D.E., Dora S.V., Karonova T.L. [et al.]. Otsenka effektivnosti profilaktiki defitsita yoda u vzroslogo naseleniya Sankt-Peterburga [Assessment of iodine prophylaxis effectiveness in adult population of Saint Petersburg]. *Consilium Medicum*, 2017, vol. 19, no. 4, pp. 65–69 (in Russian).
14. Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M. [et al.]. Osvedomlennost' naseleniya Rossii o yododefitsitnykh zabolevaniyakh i sposobakh ikh profilaktiki [The awareness of Russians about iodine deficiency diseases and methods of its prevention]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 25–30 (in Russian).
15. Pastorelli A.A., Stacchini P., Olivieri A. Daily iodine intake and the impact of salt reduction on iodine prophylaxis in the Italian population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2015, vol. 69, no. 2, pp. 211–215. DOI: 10.1038/ejcn.2014.206
16. Fedorenko E.V., Kolomiets N.D., Mokhort T.V. [et al.]. Metodologiya otsenki riska zdorov'yu, assotsirovannogo s obogashcheniem pishchevoy produktsii (na primere yoda) [Methodology for Health Risk Assessment Associated with the Fortified Food (iodine as an example)]. *Sovremennye problemy sostoyaniya i evolyutsii taksonov biosfery*. Moscow, GEOKhI RAN Publ., 2017, no. 26, pp. 157–162 (in Russian).
17. Harding K.B., Peña-Rosas J.P., Webster A.C. [et al.]. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2017, no. 3. DOI: 10.1002/14651858.cd011761.pub2
18. K.S. Knust, A.M. Leung. Iodine: Basic Nutritional Aspects. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, 2017, pp. 133–141. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128021682000117> (21.11.2018).
19. Sullivan K.M., Perrine C.G., Pearce E.N., Caldwell K.L. Monitoring the iodine status of pregnant women in the United States. *Thyroid*, 2013, vol. 23, no. 4, pp. 520–521. DOI: 10.1089/thy.2012.0217
20. Zimmermann M.B., Aeberli I., Torresani T., Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, vol. 82, no. 2, pp. 388–392. DOI: 10.1093/ajcn.82.2.388
21. Léger J., Olivieri A., Donaldson M. [et al.]. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, vol. 99, no. 2, pp. 363–384. DOI: 10.1210/jc.2013-1891

Phedorenko E.V., Kolomiets N.D., Mokhort T.V., Volchenko A.N., Mokhort E.G., Petrenko S.V., Sychik S.I. Risk communication as a component that provides stability of strategy aimed at eliminating diseases caused by iodine deficiency in Belarus. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 58–67. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.06.eng

Получена: 02.02.2019

Принята: 24.02.2019

Опубликована: 30.03.2019



## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КЛЕЩЕВЫМ ВИРУСНЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В РЯДЕ СУБЪЕКТОВ УРАЛЬСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА С ПРОГНОЗНОЙ ОЦЕНКОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ НА КРАТКОСРОЧНЫЙ ПЕРИОД

**В.А. Мищенко<sup>1,2</sup>, О.В. Ладыгин<sup>1</sup>, И.П. Быков<sup>1</sup>, Ю.А. Захарова<sup>1</sup>, А.Г. Сергеев<sup>1,3</sup>, И.А. Кшнясев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Роспотребнадзора, Россия, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23

<sup>2</sup>Институт экологии растений и животных УрО РАН, Россия, 620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 202

<sup>3</sup>Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 630028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

*Экстраполяционное прогнозирование эпидемического проявления клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) на эндемичных территориях на основании анализа временных рядов заболеваемости является перспективным подходом в прогнозных медико-экологических и эпидемиологических исследованиях.*

*Исследована многолетняя динамика числа людей, пострадавших от присасывания иксодовых клещей, и заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) в четырех субъектах Уральского федерального округа (УФО) за период с 2007 по 2017 г.*

*В качестве математической модели использовали сумму гармонических функций, параметры которых находили с помощью процедуры нелинейного оценивания Левенберга – Маркварта. Гибкость метода позволяет использовать как общие для регионов значения параметров гармонического колебания, так и оценивать интересующие межрегиональные контрасты (среднемноголетние значения и прочие параметры колебаний). Для оценки динамики количества пострадавших от укусов клещей и заболеваемости КВЭ в субъектах УФО за период наблюдения и прогнозирования развития эпидемиологической ситуации на ближайшие годы было построено несколько моделей гармонической регрессии с различным числом оцениваемых параметров. Для сравнения и ранжирования моделей использовали состоятельный информационный критерий Акаике, определяющий оптимальность как компромисс между точностью и сложностью модели.*

*Проведенный анализ заболеваемости КВЭ за период с 2007 по 2017 г. в Свердловской, Челябинской, Тюменской и Курганской областях позволил количественно оценить различия в среднемноголетних показателях между субъектами УФО. В Курганской области зафиксирован наибольший среднемноголетний уровень заболеваемости, а в Свердловской и Челябинской – наименьший. При этом в Свердловской, Челябинской и Тюменской областях за тот же период наблюдения количество пострадавших от присасывания клещей было выше, чем в Курганской области. Показано, что многолетние колебания активности клещей в УФО можно считать синфазными, что может свидетельствовать о существовании региональной синхронизации. Установлены квазипериоды циклов как для числа пострадавших от укусов клещей, так и показателя заболеваемости КВЭ. На основе предложенной гармонической модели построен краткосрочный прогноз эпидемической ситуации по КВЭ в регионах на период до 2022 г., показан вероятный пик заболеваемости КВЭ в 2020–2021 гг.*

**Ключевые слова:** клещевой вирусный энцефалит, заболеваемость, количество пострадавших, моделирование, прогнозирование, селекция моделей, циклические колебания, параметры.

© Мищенко В.А., Ладыгин О.В., Быков И.П., Захарова Ю.А., Сергеев А.Г., Кшнясев И.А., 2019

**Мищенко Владимир Алексеевич** – научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита, инженер-исследователь лаборатории эволюционной экологии (e-mail: innamoramento23@yandex.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47).

**Ладыгин Олег Вадимович** – ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита (e-mail: alibabey@mail.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47).

**Быков Иван Петрович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций и клещевого энцефалита (e-mail: i.p.bykov@mail.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47).

**Захарова Юлия Александровна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела эпидемиологии вирусных инфекций, главный научный сотрудник (e-mail: z.y.alexandrovna@mail.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47).

**Сергеев Александр Григорьевич** – руководитель отдела индикации и диагностики вирусных инфекций, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии (e-mail: aldr131250@yandex.ru; тел.: 8 (343) 214-86-95).

**Кшнясев Иван Александрович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной экологии и моделирования (e-mail: kia@ipae.uran.ru; тел.: 8 (343) 210-38-58).

Со времени открытия клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) в 1937 г. до настоящего времени произошли существенные изменения в эпидемиологии данной инфекции, связанные, в первую очередь, с формированием антропоургических очагов вокруг городов, расположенных на эндемичных территориях [1, 2]. Свердловскую, Челябинскую, Тюменскую и Курганскую области относят к числу промышленно развитых регионов России с относительно высоким уровнем жизни населения. Эти области, за исключением Курганской, являются высокоурбанизированными регионами, удельный вес городского населения в них составляет 82, 87, 80 и 62 % соответственно. Так, численность населения Свердловской области составляет 4,4 млн человек при плотности 22,6 чел./км<sup>2</sup>. В Челябинской области проживают 3,5 млн человек при плотности 40,4 чел./км<sup>2</sup>. Численность населения Тюменской области (без автономных округов) составляет 1,45 млн человек, плотность – 8,2 чел./км<sup>2</sup>, Курганской – 0,85 млн человек и 11,95 чел./км<sup>2</sup>. Перечисленные области являются природными и антропоургическими очагами инфекций, переносимых клещами [3–6].

Эндемичными по КВЭ являются территории Свердловской, Челябинской, Тюменской областей. В Курганской области из 26 административных территорий эндемичными являются 19 [7]. Несмотря на меры специфической и неспецифической профилактики, проводимые местными органами здравоохранения и Роспотребнадзора, эпидемическая ситуация по КВЭ на эндемичных территориях остается сложной [8, 9].

Известно, что уровень заболеваемости населения КВЭ на эндемичных территориях находится в прямой зависимости от активности иксодовых клещей в весенне-летний период. Существует закономерная связь между обращаемостью по поводу присасывания клещей и заболеваемостью [10]. Во время ежегодных подъемов заболеваемости КВЭ в весенне-летний период значительную часть больных составляют лица, не имеющие прививочного анамнеза или не получившие полного курса вакцинации. Подъемы и спады заболеваемости на эндемичных территориях носят циклический характер. В основе такой цикличности лежат биологические (периодические изменения численности естественных прокормителей клещей) и погодно-климатические (температура и влажность воздуха в период активности клещей) факторы [11].

За счет прироста городского населения произошло значительное увеличение групп риска и, как следствие, рост заболеваемости КВЭ. Это потребовало изменения тактики вакцинации, а именно перехода на территории УФО от иммунизации профессиональных групп риска к массовой вакцинации населения. В результате – в последние 10 лет удалось существенно, в 4 раза, снизить заболеваемость КВЭ по сравнению со среднемноголетним уровнем [12, 13].

В период с 1956 по 1999 г. наблюдалось чередование подъемов и спадов заболеваемости с интервалом в 3–4 года. С 1999 г. в условиях массовой иммунизации против КВЭ в регионе отмечалось изменение динамики показателей заболеваемости [12, 14].

**Цель исследования** – описать динамику заболеваемости и числа пострадавших от присасывания клещей в Челябинской, Тюменской, Курганской и Свердловской областях за одиннадцатилетний период (2007–2017 гг.) и на основе математического моделирования составить прогноз развития эпидемической ситуации на краткосрочный период.

**Материалы и методы.** Изучение многолетней динамики заболеваемости КВЭ в УФО проведено на основании формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. Данные о пострадавших от укусов клещей в УФО получены из материалов ежегодных Государственных докладов Управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Данные по заболеваемости КВЭ и числу пострадавших от укусов клещей логарифмировали для преобразования в аддитивную шкалу и стабилизации дисперсии. В качестве математической модели использовали сумму гармонических функций:

$$y = \Sigma [b_i + a_i \cos(\omega t + \varphi)], \quad (1)$$

параметры которых (среднее, амплитуда, циклическая частота, начальная фаза) находили с помощью процедуры нелинейного оценивания Левенберга – Маркварта в ПСП Statistica 12.0 (StatSoft). Гибкость метода позволяет как использовать общие для регионов значения параметров гармонического колебания, так и оценивать интересующие межрегиональные контрасты, например, в среднемноголетних значениях ( $\Delta = b_i - b_j$ ), в амплитудах ( $\Delta = a_i - a_j$ ) и прочих параметрах колебаний. Регионы УФО кодировались с помощью фиктивных переменных – бинарных маркеров (0 или 1); не включаемый в список предикторов регион задает референтный (базовый) уровень ( $b_0$ ), относительно которого оцениваются контрасты для прочих. Игнорирование региональных маркеров задает редуцированную модель с общей оценкой параметров.

Для сравнения и ранжирования моделей использовали *информационный критерий Акаике* (*Akaike information criterion – AIC*), определяющий оптимальность как компромисс между точностью и сложностью модели [15]. Меньшей величине *AIC* соответствует и статистически более адекватная модель. Сравнение моделей выполнено на основе *состоятельного критерия Акаике*, рассчитанного по формуле

$$CAIC = m \ln(RSS/m) + k [1 + \ln(m)], \quad (2)$$

где  $m$  – число наблюдений,  $RSS$  – остаточная сумма квадратов – мера изменчивости, не воспроизводимая

моделью,  $k$  – число параметров. Таким образом, первое слагаемое формулы служит мерой точности, а второе – сложности (числа параметров) модели. Данная модификация, в сравнении с  $AIC$ , назначает более жесткий «штраф» за дополнительные параметры [16–18].

«Вес» (относительное правдоподобие) каждой модели, рассчитанный по формуле

$$w_i = \exp(-0,5\Delta CAIC_i) / \sum \exp(-0,5\Delta CAIC_i), \quad (3)$$

использовали для ранжирования и сравнения конкурирующих моделей. Представленный «вес»  $w_i$  интерпретировали как вероятности того, что  $i$ -я модель является лучшей, чем любая другая, при множестве прочих моделей-претендентов. Если «вес» отличается менее чем на 10 % от  $w_{\max}$ , считали, что эти модели идентичны по качеству наилучшей [15].

Для оценки динамики количества пострадавших от укусов клещей в субъектах УФО за период наблюдения и прогнозирования развития эпидемиологической ситуации на ближайшие пять лет было построено несколько моделей гармонической регрессии с различным числом оцениваемых параметров.

В качестве референтного (базового) уровня ( $b_0$ ) было выбрано значение для Курганской области – десятичного логарифма числа пострадавших от укусов клещей или среднесезонный уровень (СМУ) заболеваемости, так как в Курганской области зарегистрировано наименьшее количество пострадавших от укусов клещей из рассматриваемых субъектов и самая высокая заболеваемость КВЭ.

Исследовали две интересующие (рабочие) модели. В первую включали бинарные (0 или 1) пре-

дикторы – маркеры для регионов УФО (Свердловской, Челябинской и Тюменской областей), для  $b_0$  (базовый уровень – Курганская область) и амплитуды колебаний. Во второй модели использовали общее значение амплитуды для всех четырех субъектов. Значения циклической частоты и начальной фазы предполагались общими. Третья – «нулевая» модель – включала только свободный член (общий СМУ для всех регионов). Наиболее адекватной эмпирическим данным признана модель № 2 (табл. 1), поскольку для нее характерно наименьшее значение  $CAIC$  или наибольший «вес» ( $w = 0,989$ ). Таким образом, с высоким уровнем статистической поддержки можно заключить, что многолетние колебания числа пострадавших от нападения иксодовых клещей изменяются синфазно в УФО.

Модель для оценки заболеваемости КВЭ состояла из двух частей. Первая отражала заболеваемость и ее изменение в регионах, вторая – в целом по РФ.

В качестве базового уровня поочередно выбирали четыре области УФО. Сравнивали три модели. В первой модели использовали маркерные переменные как для СМУ, так и для амплитуды колебаний для субъектов УФО и РФ.

Вторая модель содержала: маркеры для регионов УФО, общую оценку амплитуды для всех четырех субъектов УрФО и амплитуду для заболеваемости по РФ; третья модель – общую амплитуду для трех областей (Свердловской, Челябинской и Тюменской), специфические – для Курганской области и для РФ в целом. Четвертую модель, включающую только свободный член, использовали для сравнения и оценки качества прогнозов.

Таблица 1

Модели гармонических колебаний для описания динамики числа пострадавших от укусов клещей ( $y = \log_{10}(N)$ ) за 2007–2017 гг. в субъектах УФО

Коэффициенты и предикторы	$K$	$CAIC$	$\Delta_{CAIC}$	$w_i$
$y = b_0 + b_1C + b_2Ч + b_3T + (A_0 + A_1C + A_2Ч + A_3T) \cos(\omega_0t + \varphi_0)$ ; $R^2 = 0,94$ , $R = 0,97$				
$b_0$ – свободный член (базовый уровень)* $b_1$ – контраст в СМУ $b_0$ и С $b_2$ – контраст в СМУ $b_0$ и Ч $b_3$ – контраст в СМУ $b_0$ и Т $A_0$ – амплитуда для базового уровня $A_{01}$ – разница в амплитудах $b_0$ и С $A_{02}$ – разница в амплитудах $b_0$ и Ч $A_{03}$ – разница в амплитудах $b_0$ и Т $\omega_0$ – циклическая частота для модели субъекта	10	–172,30	9,06	0,011
$y = b_0 + b_1C + b_2Ч + b_3T + A_0 \cos(\omega_0t + \varphi_0)$ ; $R^2 = 0,93$ , $R = 0,96$				
$b_0, b_1, b_2, b_3, \omega_0, \varphi_0$ – см. выше $A_0$ – общая амплитуда для К, С, Ч и Т	7	–181,36	0	0,989
$y = b_0$				
$b_0$ (нулевая гипотеза – $H_0$ )	1	130,22	311,58	$2,17 \cdot 10^{-68}$

Примечание:  $CAIC$  – состоятельный критерий Акаике;  $\Delta_{CAIC}$  – разности критерия  $CAIC$ ;  $w_i$  – относительное правдоподобие («вес»);  $k$  – число параметров; \* – в данной модели в качестве базового уровня ( $b_0$ ) рассматривается среднее значение логарифма числа пострадавших от укусов клещей в Курганской области (К); С, Ч, Т – маркеры Свердловской, Челябинской, Тюменской областей соответственно.

Таблица 2

Модели гармонических колебаний для описания динамики заболеваемости ( $y$ ) КВЭ  
(на 100 тысяч населения) за 2007–2017 гг. в субъектах УФО

Коэффициенты и предикторы	$k$	$CAIC$	$\Delta_{CAIC}$	$w_i$
$y = b_0 + \{x_p \text{ РФ}\} + (b_1 S_1 + b_2 S_2 + b_3 S_3 + (A_0 + A_{01} S_1 + A_{02} S_2 + A_{03} S_3) \cos(\omega_0 t + \varphi_0)) [x_p = 0] + (A_1 \cdot \cos(\omega_1 t + \varphi_1)) [x_p = 1];$ $R^2 = 0,78, R = 0,88$				
$b_0$ – свободный член (базовый уровень) $x_p$ – контраст в СМУ РФ и $b_0$ $b_1$ – контраст в СМУ $b_0$ и $S_1$ $b_2$ – контраст в СМУ $b_0$ и $S_2$ $b_3$ – контраст в СМУ $b_0$ и $S_3$ $A_0$ – амплитуда для базового уровня $A_{01}$ – разница в амплитудах $b_0$ и $S_1$ $A_{02}$ – разница в амплитудах $b_0$ и $S_2$ $A_{03}$ – разница в амплитудах $b_0$ и $S_3$ $\omega_0$ – циклическая частота для модели субъекта ( $S$ ) $A_1$ – амплитуда для модели РФ $\omega_1$ – циклическая частота для модели РФ	14	124,62	6,74	0,03
$y = b_0 + \{x_p \text{ РФ}\} + (b_1 S_1 + b_2 S_2 + b_3 S_3 + A_0 \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi_0)) [x_p = 0] + (A_1 \cdot \cos(\omega_1 t + \varphi_1)) [x_p = 1]; R^2 = 0,62, R = 0,79$				
$b_0, x_p, b_1, b_2, b_3, \omega_0, A_1, \omega_1$ – см. выше; $A_0$ – общая амплитуда для $b_0, S_1, S_2, S_3$	11	139,97	22,00	$1,62 \cdot 10^{-5}$
$y = b_0 + \{x_p \text{ РФ}\} + (b_1 S_1 + b_2 S_2 + b_3 S_3 + (A_{KO} + A_{Cp} S_{Cp}) \cos(\omega_0 t + \varphi_0)) [x_p = 0] + (A_1 \cdot \cos(\omega_1 t + \varphi_1)) [x_p = 1]; R^2 = 0,77, R = 0,88$				
$b_0, x_p, b_1, b_2, b_3, \omega_0, A_1, \omega_1$ – см. выше; $A_{KO}$ – амплитуда для Курганской области; $A_{Cp}$ – разница в амплитудах $S_{KO}$ и $S_{Cp}$ (среднее по трем субъектам)	12	117,88	0	0,96
$y = b_0$				
$b_0$ (нулевая гипотеза – $H_0$ )	1	195,94	78,06	$1,08 \cdot 10^{-17}$

Примечание:  $CAIC$  – состоятельный критерий Акаике;  $\Delta_{CAIC}$  – разности критерия  $CAIC$ ;  $w_i$  – относительное правдоподобие («вес»);  $k$  – число параметров;  $\{x_p \text{ РФ}\}$  – слагаемое в уравнениях для учета разницы между СМУ в РФ и субъектах;  $x_p = 0$  – часть модели для описания заболеваемости в субъектах;  $x_p = 1$  – часть модели для описания заболеваемости в РФ;  $b_0$  – свободный член или базовый уровень, соответствующий СМУ заболеваемости в выбранном субъекте;  $S_{1-3}$  – маркеры регионов УФО.

Данный алгоритм был использован и при оценке заболеваемости КВЭ за период 2007–2017 гг. (табл. 2).

Модель № 3 была принята нами как основа для интерпретации результатов моделирования заболеваемости КВЭ, поскольку для нее было характерно наименьшее значение состоятельного критерия Акаике и самый большой «вес» среди моделей-претендентов ( $w = 0,96$ ).

**Результаты и их обсуждение.** За период 2007–2017 гг. в Свердловской области от присасывания клещей пострадало 371 423 жителя, зарегистрировано 1743 случая КВЭ, СМУ заболеваемости за 11 лет составил 3,81 на 100 тысяч населения. В Челябинской области атакам клещей подверглось 215 904 жителя, зарегистрировано 1078 случаев заболевания ( $2,98 \text{ }^0_{/0000}$ ). В Тюменской области (данные без учета ХМАО и ЯНАО) было зарегистрировано 148 189 человек, пострадавших от присасывания клещей ( $5,92$  на 100 тысяч). Показатель заболеваемости в Курганской области, где было зарегистрировано 54 906 пострадавших, был самым высоким и составил  $7,82 \text{ }^0_{/0000}$ .

Коэффициент детерминации  $R^2$  (см. табл. 1) для модели динамики количества пострадавших от укусов клещей составил 93 %, что свидетельствует

о высоком качестве выбранной для интерпретации модели. Наибольшее количество пострадавших за 11 лет было характерно для Свердловской области – 34 674 человека с попаданием в 95%-ный интервал от 30 200 до 39 811. В Курганской области отмечено наименьшее число нападений в период 2007–2017 гг. Ранжирование изучаемых областей УФО по мере уменьшения количества пострадавших показало следующие приоритеты: Свердловская – Челябинская – Тюменская – Курганская (табл. 3, рис. 1).

В ходе математического моделирования числа пострадавших от укусов клещей установлена цикличность эпидемического процесса с квазипериодом 8–8,5 г. (средний  $T = 2\pi/\omega = 8,3$  г.), с доверительным интервалом от 6,98 до 10,30 г. С помощью построенной модели было установлено наличие амплитуды колебаний ( $p < 0,0001$ ).

Для всех четырех областей УФО наибольшее число пострадавших наблюдалось в 2011 г. Рост составил до 26 % от среднего уровня пострадавших за 11 лет с доверительным интервалом 15–41 %. Наличие квазипериода и амплитуды позволило сделать вывод о существовании циклической динамики числа пострадавших от укусов клещей, вероятнее всего, связанной с динамикой популяций иксодовых клещей и мелких млекопитающих.

Таблица 3

Параметры ( $\theta$ ), их стандартные ошибки ( $SE$ ) и доверительные интервалы (confidence interval –  $CI$ ) для «лучшей» модели (см. табл. 1) логарифма числа пострадавших от присасывания клещей

Параметр	$\theta$	$SE(\theta)$	$p$ -знач.	95 % $CI$		$\theta_{\text{®}}$	95 % $CI_{\text{®}}$	
$b_0$ (СМУ Курганская обл.)	3,69	0,03	< 0,0001	3,63	3,75	4898	4266	5623
$b_1$ (Свердловская обл.)	0,85	0,04	< 0,0001	0,75	0,93	34 674 (+29 776)	30 200	39 811
$b_2$ (Челябинская обл.)	0,61	0,04	< 0,0001	0,53	0,70	19 953 (+15055)	17 378	22 909
$b_3$ (Тюменская обл.)	0,45	0,04	< 0,0001	0,36	0,53	13 804 (+8906)	12 023	15 488
Общая амплитуда колебания (С, Ч, Т и К)	0,10	0,02	< 0,0001	0,06	0,15	~ 26 %	~ 15 %	~ 41 %
Циклическая частота ( $\omega_0$ ) колебания для модели субъектов	-0,76	0,07	< 0,0001	-0,90	-0,61	–	–	–

Примечание:  $b_0$  – свободный член (базовый уровень) – среднее значение логарифма числа пострадавших от укусов клещей в Курганской области; С, Ч, Т, К – маркеры Свердловской, Челябинской, Тюменской и Курганской областей соответственно;  $b_{1-3}$  – контрасты каждого субъекта УФО и Курганской области; ® – данные приведены в исходную шкалу (число лиц, пострадавших от укусов клещей) путем потенцирования логарифмированных значений:  $10^{(y)} = x$  – «антилогарифм».

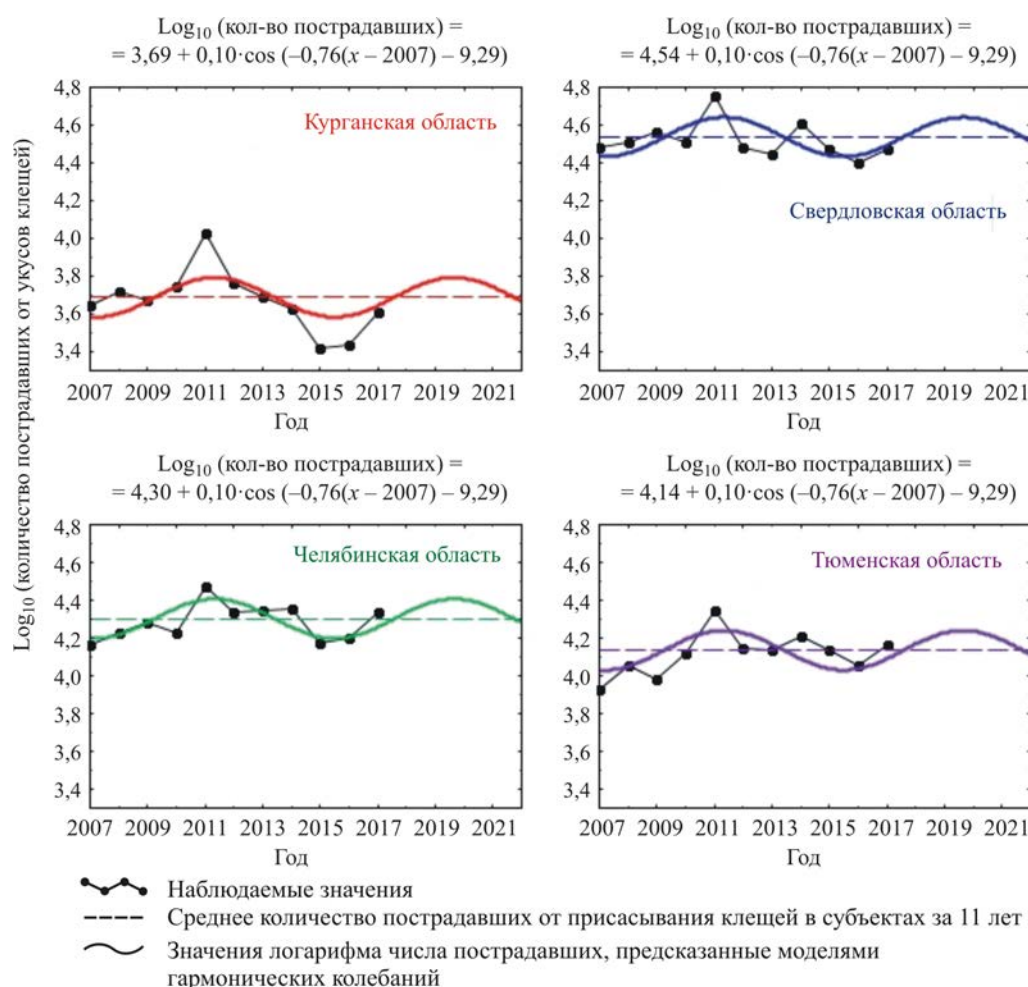


Рис. 1. Динамика количества пострадавших от укусов клещей за 2007–2017 гг. в четырех субъектах УФО и прогноз до 2022 г.

Существенное влияние эколого-географических факторов на заболеваемость КВЭ в изучаемых субъектах УФО определялось показателем коэффициента  $R^2$  для этой модели, который составил 77 %.

Показаны статистически значимые различия по СМУ заболеваемости в четырех субъектах УФО в сравнении со СМУ по РФ (табл. 4). Так,

СМУ заболеваемости в изучаемых субъектах (за исключением Челябинской области) значительно отличались от среднероссийского показателя за 11 лет. При этом наибольшие отклонения от СМУ по РФ установлены в Курганской и Тюменской областях (разница в показателях составила 6,03 и 4,13 ‰<sub>0000</sub>).



Таблица 4

Параметры ( $\theta$ ), их стандартные ошибки ( $SE$ ) и доверительные интервалы (confidence interval –  $CI$ ) для лучшей модели (см. табл. 2) гармонических колебаний заболеваемости КВЭ

Параметр	$\theta$	$SE(\theta)$	$p$ -значение	95 % $CI$ (ДИ)	
1) $b_0$ (СМУ Курганская обл.)	7,82	0,59	< 0,0001	6,63	9,01
$x_p$ (РФ)	– 6,03	0,99	< 0,0001	– 8,02	– 4,05
$b_1$ (Свердловская обл.)	– 4,01	0,82	< 0,0001	– 5,67	– 2,36
$b_2$ (Челябинская обл.)	– 4,84	0,82	< 0,0001	– 6,50	– 3,19
$b_3$ (Тюменская обл.)	– 1,90	0,82	0,03	– 3,56	– 0,25
Амплитуда (К)	6,55	0,84	< 0,0001	4,85	8,25
Контраст в амплитудах [К] – [С, Ч, К]	– 4,99	0,96	< 0,0001	– 6,93	– 3,05
2) $b_0$ (СМУ Свердловская обл.)	3,81	0,58	< 0,0001	2,64	4,97
$x_p$ (РФ)	– 2,02	0,98	0,05	– 3,99	– 0,04
$b_1$ (Челябинская обл.)	– 0,83	0,82	0,32	– 2,47	0,82
$b_2$ (Тюменская обл.)	2,11	0,82	0,01	0,47	3,76
$b_3$ (Курганская обл.)	4,01	0,82	< 0,0001	2,36	5,67
3) $b_0$ (СМУ Челябинская обл.)	2,98	0,58	< 0,0001	1,81	4,14
$x_p$ (РФ)	– 1,19	0,97	0,23	– 3,16	0,77
$b_1$ (Свердловская обл.)	0,83	0,82	0,32	– 0,82	2,47
$b_2$ (Тюменская обл.)	2,94	0,82	0,001	1,29	4,58
$b_3$ (Курганская обл.)	4,84	0,82	< 0,0001	3,19	6,50
4) $b_0$ (СМУ Тюменская обл.)	5,92	0,58	< 0,0001	4,75	7,08
$x_p$ (РФ)	– 4,13	0,98	0,0001	– 6,10	– 2,16
$b_1$ (Свердловская обл.)	– 2,11	0,82	0,01	– 3,76	– 0,47
$b_2$ (Челябинская обл.)	– 2,94	0,82	0,001	– 4,58	– 1,29
$b_3$ (Курганская обл.)	1,90	0,82	0,03	0,25	3,56
Общая амплитуда колебания для С, Ч, Т	1,57	0,48	0,002	0,60	2,53
Амплитуда колебания для К	– 4,99	0,96	< 0,0001	– 6,93	– 3,05
Циклическая частота ( $\omega_0$ ) колебания для моделей субъектов	0,59	0,04	< 0,0001	0,51	0,66
5) Амплитуда колебания для РФ	0,55	0,78	0,49	– 1,03	2,13
Циклическая частота ( $\omega_1$ ) колебания для модели РФ	0,44	0,75	0,56	– 1,08	1,96

Примечание:  $b_0$  – свободный член (базовый уровень) – среднее значение показателя заболеваемости КВЭ в выбранном (референтном) регионе; С, Ч, Т, К – маркеры Свердловской, Челябинской, Тюменской и Курганской областей соответственно;  $x_p$  – контраст РФ и базового уровня;  $b_{1-3}$  – контрасты каждого субъекта УФО и базового уровня.

В Курганской области установлен самый высокий СМУ заболеваемости – 7,82 ( $CI$ : 6,63–9,01  $\%_{0000}$ ), вероятнее всего, обусловленный скачком показателей в период 2007–2012 гг. с пиком в 2011 г. Ранжирование регионов по заболеваемости от большего к меньшему (Курганская – Тюменская – Свердловская – Челябинская) представлено в табл. 5, рис. 2.

Стоит отметить отсутствие статистически значимых различий ( $p = 0,32$ ) по СМУ заболеваемости между Свердловской и Челябинской областями, что требует дополнительных исследований.

Использование статистических моделей позволило выявить циклические изменения в показателях заболеваемости КВЭ во всех четырех субъектах УФО с квазипериодом 10–11 лет (средний  $T = 2\pi/\omega = 10,6$  г.) и доверительным интервалом от 9,52 до 12,31.

Хорошо известно, что в природе существуют циклические колебания погоды, связанные с циклической активностью Солнца, большой цикл которого также длится 11 лет [19]. По данным литературы, в предыдущий период времени максимум заболеваемости КВЭ наблюдался в 1996 и 1999 г. во всех климатических подзонах УФО [19].

Вместе с тем в Курганской области наблюдался самый высокий среднемноголетний уровень заболеваемости и наибольшая амплитуда колебаний (рис. 2). Это можно объяснить всплеском заболеваемости в период с 2007 по 2012 г. Для Курганской области, как и в остальных случаях, пик заболеваемости пришелся на 2010–2011 гг. В этот период уровень заболеваемости превысил СМУ на 6,55  $\%_{0000}$  ( $CI$ : 4,85–8,25;  $p < 0,0001$ ). По результатам статистического моделирования для Свердловской, Челябинской и Тюменской областей характерна общая амплитуда колебаний заболеваемости КВЭ – превышение СМУ в этих регионах (пик) составило 1,57  $\%_{0000}$  ( $CI$ : 0,60–2,53;  $p = 0,002$ ).

Проведенный анализ заболеваемости КВЭ за период с 2007 по 2017 г. в Свердловской, Челябинской, Тюменской и Курганской областях показал значимые различия между субъектами УФО. В Курганской области зафиксирован наибольший среднемноголетний уровень заболеваемости, а в Свердловской и Челябинской – наименьший. При этом в Свердловской, Челябинской и Тюменской областях за тот же период наблюдения количество пострадавших от присасывания клещей было выше, чем в Курганской области.

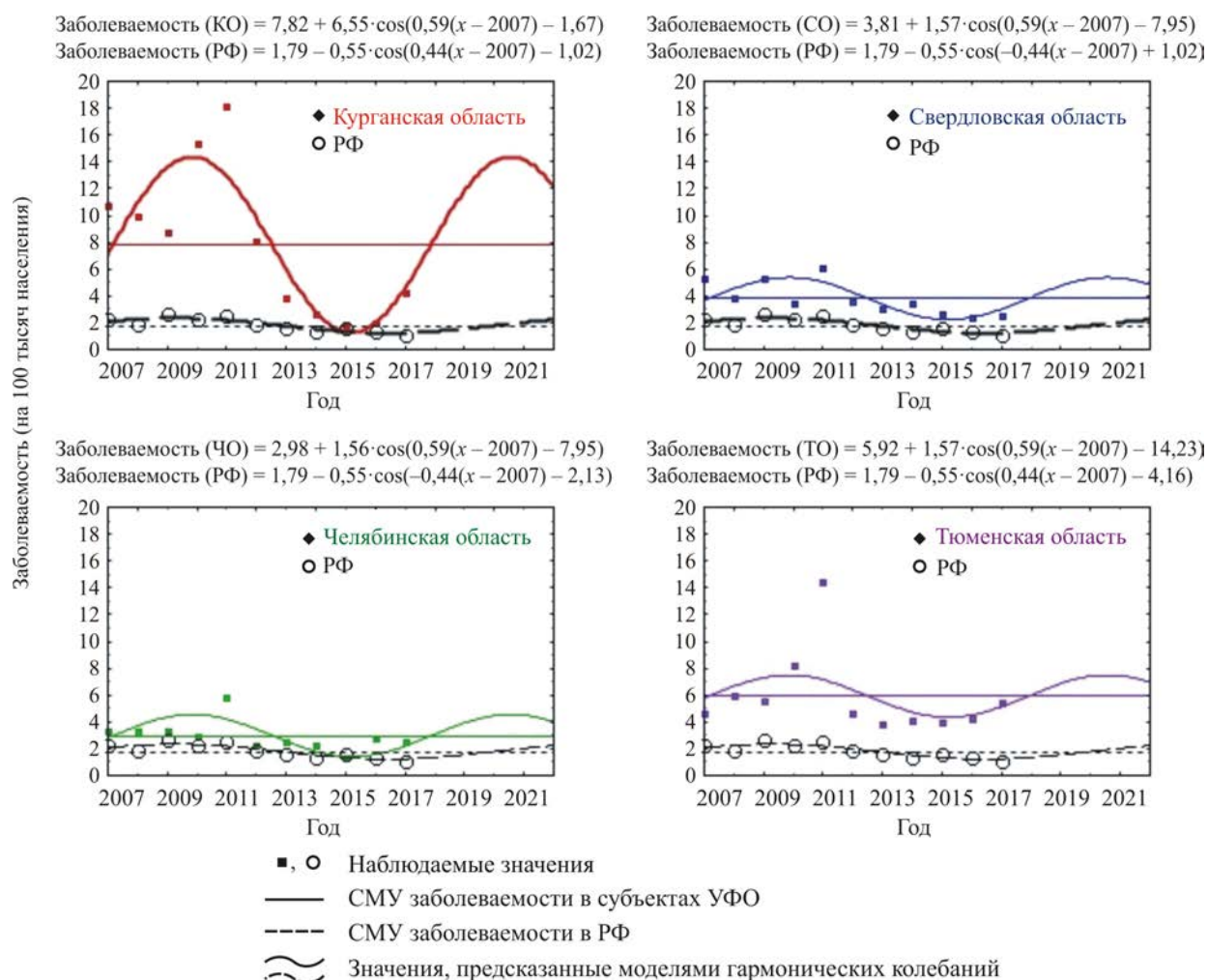


Рис. 2. Динамика заболеваемости КВЭ (на 100 тысяч населения) за 2007–2017 гг. в четырех УФО и прогноз до 2022 г.

Меньшее количество пострадавших в Курганской области относительно остальных изучаемых регионов, скорее всего, можно объяснить низкой численностью населения, так как существует прямая зависимость между количеством населения в регионе и обращаемостью с укусами клещей. Крайне высокая заболеваемость КВЭ в Курганской области среди всех регионов, вероятно, обусловлена как природными, так и социальными факторами: наличием нескольких видов клещей-переносчиков (не только рода *Ixodes*, но и *Dermacentor*) и их высокой вирусофорностью, недостаточностью мер по специфической и неспецифической профилактике КВЭ.

Ближнесрочный прогноз заболеваемости КВЭ и обращаемости по причине присасывания клеща, полученный на основе статистической модели, по нашему мнению, не является безусловным, поскольку формируется под воздействием многих факторов, для учета которых необходим многофакторный анализ [20].

#### Выводы:

1. Показаны статистически значимые различия в четырех изучаемых регионах по СМУ забо-

леваемости и количеству пострадавших от присасывания клещей. Самый высокий среднемноголетний уровень заболеваемости КВЭ зафиксирован в Курганской области (7,82 ‰). За ней по убыванию показателя – Тюменская (5,92), Свердловская (3,81) и Челябинская (2,98). По количеству пострадавших получен обратный ряд с максимумом в Свердловской области (34 674 человек): Свердловская – Челябинская – Тюменская – Курганская.

2. Дана прогнозная оценка заболеваемости КВЭ и количества пострадавших от укусов клещей. В период с 2018 до 2022 г. ожидается рост заболеваемости и обращаемости по поводу присасывания клещей во всех субъектах УФО. В соответствии с периодичностью процесса (10–11 лет), вероятно, что пик заболеваемости придется на 2020–2021 года.

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

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

### Список литературы

1. Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит. – Кольцово: Вектор-Бест, 2006. – 115 с.
2. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – М.: Комментариум, 2013. – 464 с.
3. Волкова Л.И., Ковтун О.П., Терещук М.А. Клинические особенности хронического клещевого энцефалита и эпилепсии Кожевникова на Среднем Урале // Русский журнал детской неврологии. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 3–10.
4. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики // Terra Medica. – 2010. – № 2. – С. 13–21.
5. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области / С.В. Лучинина, О.Н. Степанова, В.В. Погодина, Е.А. Стенько, Г.Г. Чиркова, С.Г. Герасимов, Л.И. Колесникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т. 75, № 2. – С. 32–37.
6. Конькова-Рейдман А.Б., Тер-Багдасарян Л.В. Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 26–31.
7. Климатозависимые заболевания и членистоногие переносчики: возможное влияние наблюдаемого на территории России изменения климата / В.В. Ясюкевич, С.Н. Титкина, И.О. Попов, Е.А. Давидович, Н.В. Ясюкевич // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. – 2013. – Т. 25. – С. 314–359.
8. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. Трансмиссивные клещевые природно-очаговые инфекции в Российской Федерации: тенденции эпидемического процесса, актуальные вопросы профилактики // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 111, № 4. – С. 91–93.
9. Прогнозирование заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации в 2014 г., основанное на многофакторных регрессионных моделях / В.П. Ильин, Е.И. Андаев, С.В. Балахонов, Н.Д. Пакскина // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – № 2. – С. 48–52.
10. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации и по федеральным округам в 2009–2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. / А.К. Носков, В.П. Ильин, Е.И. Андаев, Н.Д. Пакскина, Е.В. Веригина, С.В. Балахонов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – № 1. – С. 46–50.
11. Determinants of tick-borne encephalitis in counties of southern Germany, 2001–2008 / C. Kiffner, W. Zucchini, P. Schomaker, T. Vor, P. Hagedorn, M. Niedrig, F. Rühle // International Journal of Health Geographics. – 2010. – Vol. 9. – P. 1–10. DOI: 10.1186/1476-072X-9-42
12. Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe / F.X. Heinz, K. Stiasny, H. Holzmann [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 69–76. DOI: 10.3201/eid1901.120458.
13. Эффективность программы массовой иммунопрофилактики клещевого энцефалита / В.В. Романенко, А.С. Киячина, М.С. Есюнина, А.В. Анкудинова, Т.А. Пименова // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2008. – № 2. – С. 9–14.
14. Есюнина М.С., Романенко В.В., Киячина А.С. Длительность сохранения постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций // Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология. – 2015. – Т. 29, № 2. – С. 132.
15. Akaike H. A new look at the statistical model identification // IEEE Transactions on Automatic Control. – 1974. – Vol. 19. – P. 716–723.
16. Anderson D.R., Burnham K.P. and White G.C. Comparison of Akaike information criterion and consistent Akaike information criterion for model selection and statistical inference from capture-recapture studies // J. Appl. Stat. – 1998. – Vol. 25. – P. 263–282.
17. Burnham K.P., Anderson D.R. Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach. – N.Y.: Springer-Verlag, 2002. – 496 p.
18. Yang Y. Can the strengths of AIC and BIC be shared? A conflict between model identification and regression estimation // Biometrika. – 2005. – Vol. 92, № 4. – P. 937–950.
19. Цокова Т.Н., Козлов Л.Б. Разработка математической модели прогнозирования заболеваемости клещевым энцефалитом // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 6. – С. 12–16.
20. A Predictive Model Has Identified Tick-Borne Encephalitis High-Risk Areas in Regions Where No Cases Were Reported Previously, Poland, 1999–2012 / P. Stefanoff, B. Rubikowska, J. Bratkowski, Z. Ustrnul, S.O. Vanwambeke, M. Rosinska // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 1–17. DOI: 10.3390/ijerph15040677

*Заболееваемость клещевым вирусным энцефалитом в ряде субъектов Уральского федерального округа с прогнозной оценкой эпидемической ситуации на краткосрочный период / В.А. Миценко, О.В. Ладыгин, И.П. Быков, Ю.А. Захарова, А.Г. Сергеев, И.А. Киняшев // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 68–77. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.07*



## MORBIDITY WITH TICK-BORNE VIRAL ENCEPHALITIS IN SOME REGIONS IN URALSKIY FEDERAL DISTRICT WITH PREDICTIVE ESTIMATE OF SHORT-TERM EPIDEMIOLOGIC SITUATION

V.A. Mishchenko<sup>1,2</sup>, O.V. Ladygin<sup>1</sup>, I.P. Bykov<sup>1</sup>, J.A. Zakharova<sup>1</sup>,  
A.G. Sergeev<sup>1,3</sup>, I.A. Kshnyasev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rospotrebnadzor's Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, 23 Letnyaya Str., Yekaterinburg, 620030, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Plant and Animal Ecology of the Urals Department of Russian Academy of Science, 202 8 Marta Str., URAN, Yekaterinburg, 620144, Russian Federation

<sup>3</sup>Ural State Medical University of the RF Public healthcare Ministry, 3 Repina Str., 630028, Yekaterinburg, Russian Federation

*Extrapolation prediction of epidemic situation as per tick-borne viral encephalitis (TVE) on endemic territories that is based on analyzing time rows of morbidity is a promising approach to be applied in predictive medical-ecological and epidemiologic research.*

*The authors examined long-term dynamics showing both number of people who suffered from tick bites and morbidity with tick-borne viral encephalitis (TVE) in 4 regions in the Ural Federal District over 2007–2017.*

*We applied a sum of harmonic functions as a mathematic model; parameters of the functions were detected with Levenberg–Marquardt procedure for non-linear estimates. The technique is flexible and it allows both to apply parameters of harmonic fluctuation that are common for all 4 regions and to estimate parameters that differ in various regions and are of special interest (average long-term values and other fluctuation parameters). One of the research goals was to estimate dynamics in number of people who suffered from tick bites and morbidity with TVE in the Ural Federal District regions over the examined period and to predict epidemiologic situation for the coming years. To do that, we built several harmonic regression models with different number of estimated parameters. To compare and rank the models, we applied Akaike consistent information criterion that determines optimality as a compromise between a model accuracy and complexity.*

*Our analysis of morbidity with TVE over 2007–2017 in Sverdlovsk, Chelyabinsk, Tyumen, and Kurgan region allowed us to quantify discrepancies in average long-term parameters between these Ural Federal District regions. The highest average long-term morbidity was fixed in Kurgan region; the lowest one, in Sverdlovsk and Chelyabinsk region. But a number of people who suffered from tick bites was higher in Sverdlovsk, Chelyabinsk, and Tyumen region than in Kurgan region over the same period. We showed that long-term fluctuations in ticks activity in the Ural Federal District can be considered in-phase and it can possibly mean there is regional synchronization. We detected quasi-periods of cycles both for number of people bitten by ticks and morbidity with TVE and built a short-term prediction for epidemic situation as per TVE in the region on the basis of the proposed harmonic model for a period up to 2022; a probable TVE morbidity peak can be reached in 2020–2021.*

**Key words:** tick-borne viral encephalitis, morbidity, number of victims, modeling, prediction, selection of models, cyclic fluctuations, parameters.

© Mishchenko V.A., Ladygin O.V., Bykov I.P., Zakharova J.A., Sergeev A.G., Kshnyasev I.A., 2019

**Vladimir A. Mishchenko** – Researcher at the Laboratory for transmissible infections and tick-borne encephalitis, Research Engineer at the laboratory of evolutionary ecology (e-mail: innamoramento23@yandex.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4280-283X>).

**Oleg V. Ladygin** – Leading Researcher, Head of the laboratory of transmissible infections and tick-borne encephalitis (e-mail: alibabey@mail.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47).

**Ivan P. Bykov** – Candidate of Medicine, Senior Researcher at the laboratory of transmissible infections and tick-borne encephalitis (e-mail: i.p.bykov@mail.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5157-646X>).

**Julia A. Zakharova** – Holder of the postdoctoral degree in medicine, Deputy Director for Science, Head of the department for epidemiology of viral infections, Chief Researcher (e-mail: z.y.alexandrovna@mail.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3416-0902>).

**Alexandr G. Sergeev** – Holder of the postdoctoral degree in medicine, Professor, Head of the Microbiology, Virology and Immunology Chair, Head of the Department of Indication and Diagnosis of Viral Infections, Chief Researcher (e-mail: aldr131250@yandex.ru; tel.: +7 (343) 214-86-95).

**Ivan A. Kshnyasev** – Candidate of Science (Biology), Senior Researcher at the laboratory of population ecology and modeling (e-mail: kia@ipae.uran.ru; tel.: +7 (343) 210-38-58).

## References

1. Ammosov A.D., Kleshchev A.D. Kleshchev entsefalit [Tick-borne encephalitis]. Kolt'sovo, Vektor-Best Publ., 2006, 115 p. (in Russian).
2. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Prirodnouchagovye infektsii, peredayushchiesya iksoodovymi kleshchami [Infections with natural focalicity transmitted by ixodid ticks]. Moscow, Kommentarii Publ., 2013, 464 p. (in Russian).
3. Volkova L.I., Kovtun O.P., Tereschuk M.A. Klinicheskie osobennosti khronicheskogo kleshchevogo entsefalita i epilepsii Kozhevnikova na Srednem Urale [Clinical characteristics of chonical tickborne encephalitis and Kozhevnikov's epilepsy partialis continua in the Middle Urals]. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. 3–10 (in Russian).
4. Zlobin V.I. Kleshchevoi entsefalit v Rossiiskoi Federatsii: etiologiya, epidemiologiya i strategiya profilaktiki [Tick-borne encephalitis in the Russian Federation: etiology, epidemiology and prevention strategy.]. *Terra Medica*, 2010, no. 2, pp. 13–21 (in Russian).
5. Luchinina S.V., Stepanova O.N., Pogodina V.V., Sten'ko E.A., Chirkova G.G. [et al.]. Sovremennaya epidemiologicheskaya situatsiya po kleshchevomu virusnomu entsefalitu v Chelyabinskoi oblasti [Modern Epidemiological Situation of Tick-Borne Encephalitis in Chelyabinsk Region, Russia]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*, 2014, vol. 75, no. 2, pp. 32–37 (in Russian).
6. Konkova-Reydmann A.B., Ter-Bagdasaryan L.V. Sovremennye aspekty epidemiologii infektsii, peredayushchikh iksoodovymi kleshchami [Modern aspects of epidemiology of ticks transmitted infections]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, 2014, vol. 19, no. 5, pp. 26–31 (in Russian).
7. Yasyukevich V.V., Titkina S.N., Popov I.O., Davidovich E.A., Yasyukevich N.V. Klimatozavisimye zabolevaniya i chlenistonogie perenoschiki: vozmozhnoe vliyaniye nablyudaemogo na territorii Rossii izmeneniya klimata [Climate-dependant diseases and arthropod vectors: possible influence of climate change observed in Russia]. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniya ekosistem*, 2013, vol. 25, pp. 314–359 (in Russian).
8. Yastrebov V.K., Rudakov N.V., Shpynov S.N. Transmissivnye kleshchevye prirodno-ochagovye infektsii v Rossiiskoi Federatsii: tendentsii epidemicheskogo protsessa, aktual'nye voprosy profilaktiki [Transmissible tick-borne natural focal infections in the Russian Federation: trends of the epidemiological process, topical prophylaxis issues]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2012, vol. 111, no. 4, pp. 91–93 (in Russian).
9. Il'in V.P., Andaev E.I., Balakhonov S.V., Pakschina N.D. Prognozirovaniye zabolevaemosti kleshchevym virusnym entsefalitom v Rossiiskoi Federatsii v 2014 g., osnovannoe na mnogofaktornykh regressiionnykh modelyakh [Morbidity Rate Forecasting for 2014 as Regards Tick-Borne Viral Encephalitis in the Territory of the Russian Federation Based on Multi-Factor Regression Models]. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2014, no. 2, pp. 48–52 (in Russian).
10. Noskov A.K., Il'in V.P., Andaev E.I., Pakschina N.D., Verigina E.V., Balakhonov S.V. Zabolevaemost' kleshchevym virusnym entsefalitom v Rossiiskoi Federatsii i po federal'nom okrugam v 2009–2013 gg., epidemiologicheskaya situatsiya v 2014 g. i prognoz na 2015 g. [Incidence of Tick-Borne Viral Encephalitis in the Russian Federation and across Federal Districts in 2009–2013. Epidemiological Situation in 2014 and Prognosis for 2015]. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2015, no. 1, pp. 46–50 (in Russian).
11. Kiffner C., Zucchini W., Schomaker P., Vor T., Hagedorn P., Niedrig M., R  he F. Determinants of tick-borne encephalitis in counties of southern Germany, 2001–2008. *International Journal of Health Geographics*, 2010, vol. 9, pp. 1–10. DOI: 10.1186/1476-072X-9-42
12. Heinz F.X., Stiasny K., Holzmann H. [et al.]. Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, vol. 19, no. 1, pp. 69–76. DOI: 10.3201/eid1901.120458
13. Romanenko V.V., Kilyachina A.S., Yesyunina M.S., Ankudinova A.V., Pimenova T.A. Effektivnost' programmy massovoi immunoprofilaktiki kleshchevogo entsefalita [Efficiency of the program of mass immunoprophylaxis of Tick-Borne Encephalitis]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*, 2008, no. 2, pp. 9–14 (in Russian).
14. Yesyunina M.S., Romanenko V.V., Kilyachina A.S. Dlitel'nost' sokhraneniya postprivivochного immuniteta k virusu kleshchevogo entsefalita posle revaktsinatsii [Duration of post-vaccination immunity against tick-borne encephalitis following booster doses]. *Trudy Instituta poliomieliita i virusnykh entsefalitov imeni M.P. Chumakova RAMN. Meditsinskaya virusologiya*, 2015, vol. 29, no. 2, p. 132 (in Russian).
15. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974, vol. 19, pp. 716–723.
16. Anderson, D.R., Burnham, K.P., White, G.C. Comparison of Akaike information criterion and consistent Akaike information criterion for model selection and statistical inference from capture-recapture studies. *Journal of Applied Statistics*, 1998, vol. 25, pp. 263–282.
17. Burnham K.P., Anderson D.R. Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach. New York, Springer Verlag Publ., 2002, 496 p.
18. Yang Y. Can the strengths of AIC and BIC be shared? A conflict between model indentification and regression estimation. *Biometrika*, 2005, vol. 92, no. 4, pp. 937–950.
19. Tsokova T.N., Kozlov L.B. Razrabotka matematicheskoi modeli prognozirovaniya zabolevaemosti kleshchevym entsefalitom [Development of mathematical model of forecasting of disease the virus of tick-born encephalitis]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2008, no. 6, pp. 12–16 (in Russian).
20. Stefanoff P., Rubikowska B., Bratkowski J., Ustrn  l Z., Vanwambeke S.O., Rosinska M. A Predictive Model Has Identified Tick-Borne Encephalitis High-Risk Areas in Regions Where No Cases Were Reported Previously, Poland, 1999–2012. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 1–17. DOI: 10.3390/ijerph15040677

Mishchenko V.A., Ladygin O.V., Bykov I.P., Zakharova J.A., Sergeev A.G., Kshnyasev I.A. Morbidity with tick-borne viral encephalitis in some regions in uralskiy federal district with predictive estimate of short-term epidemiologic situation. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 68–77. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.07.eng

Получена: 06.11.2018  
Принята: 02.03.2019  
Опублікована: 30.03.2019



## ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ СОЧЕТАННЫХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ, ВИРУСНЫХ И РИККЕТСИОЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Е.В. Куклев<sup>1</sup>, А.А. Ковалевская<sup>2</sup>, Б.Л. Агапов<sup>2</sup>, С.А. Щербакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Россия, 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46

<sup>2</sup>Астраханская противочумная станция Роспотребнадзора, Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, 3

*Эпидемиологический анализ 2008 историй болезни населения Астраханской области опасными природно-очаговыми инфекционными болезнями за последние 17 лет позволил охарактеризовать основные категории эпидемиологического риска заболевания этими инфекциями в современных условиях и установить наиболее значимые статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) критерии оценки потенциальной эпидемической опасности автономных и сочетанных природных очагов бактериальной, вирусной и риккетсиозной природы в Северном и Северо-Западном Прикаспии: количество заболеваний людей, численность носителей и переносчиков инфекции (блох, клещей, комаров), инфицированность грызунов и переносчиков, вирулентность циркулирующих штаммов, наличие верблюдов, результат иммунологических исследований носителей и переносчиков, иммунная прослойка среди групп риска (людей) и животных, температура окружающей среды, среднегодовое количество осадков. В работе использованы эпидемиологические данные ФКУЗ «Астраханская противочумная станция», Управления Роспотребнадзора по Астраханской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, областной инфекционной клинической больницы им. А.М. Ничого за период с 2000 по 2017 г., формы первичной медицинской документации (№ 027/У, № 058/У, № 060/У), результаты эпизоотологического обследования территории. На основе метода балльных оценок разработан алгоритм определения качественной и количественной величины опасности для человека природных очагов чумы, туляремии, лептоспироза, Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила, Астраханской риккетсиозной лихорадки. Использование данного метода позволяет проводить научно обоснованное эпидемиологическое районирование очаговой территории с дифференциацией профилактических мероприятий как в сочетанных, так и в автономных природных очагах инфекционных болезней при меньших экономических затратах.*

**Ключевые слова:** потенциальная эпидемическая опасность, природные очаги бактериальных, вирусных и риккетсиозных инфекций.

На энзоотичной по чуме территории регионов Северного и Северо-Западного Прикаспия в последние десятилетия регистрируется спорадическая заболеваемость туляремией, лептоспирозом, бруцеллезом, Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) [1, 17, 18], лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) [1–4, 21], Астраханской риккетсиозной лихорадкой (АРЛ) [6, 9]. В отдельные годы здесь была отмечена групповая и вспышечная заболеваемость (2005–2008 гг. – Крымской геморрагической лихорадкой, 1999 г. – лихорадкой Западного Нила) [3, 10–12, 18–20]. В особенности обращают на себя внимание вирусные и риккетсиозные инфекции.

Так, заболевания КГЛ в Астраханской области регистрировались ежегодно (кроме 2014 г.). При этом в общей динамике заболеваемости выделяются три подъема заболеваемости: в 2001–2002 гг., 2005–2007 гг. и 2010 г., сменяющиеся его резким снижением. Вместе с тем отмечается статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) тенденция к снижению заболеваемости.

Напротив, показатель заболеваемости ЛЗН на 100 тысяч населения в Астраханской области колебался от 7,3 в 2005 г. до 0,1 в 2007 и в 2016 г., составляя в среднем  $2,7 \pm 1,2$ . Вычисление тенденции динамики заболеваемости этой инфекцией в Астрахан-

© Куклев Е.В., Ковалевская А.А., Агапов Б.Л., Щербакова С.А., 2019

**Куклев Евгений Валентинович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: Kouklev50@mail.ru; тел. 8 (845) 273-46-48; ORCID iD: 0000-0002-9425-7194).

**Ковалевская Анастасия Александровна** – врач-эпидемиолог эпидемиологического отдела с функцией обеспечения биологической безопасности (e-mail: anastasiya\_scorpion1986@mail.ru; тел.: 8 (851) 233-37-00; ORCID iD: 0000-0002-8953-8813).

**Агапов Борис Леонардович** – заместитель директора по эпидемиологической работе, временно исполняющий обязанности директора (e-mail: antichum@astranet.ru; тел.: 8 (851) 233-37-00; ORCID iD: 0000-0001-5395-6688).

**Щербакова Светлана Анатольевна** – доктор биологических наук, заместитель директора по научной и противоэпидемической работе (e-mail: rusrap@microbe.ru; тел.: +7 (845) 226-21-31; ORCID iD: 0000-0003-1143-4069).

ской области указывает на ее незначительное снижение. Однако модель полиномиальной аппроксимации 6-го порядка свидетельствует о возможной вспышке инфекции в ближайшие годы.

Астраханская риккетсиозная лихорадка относится к числу новых инфекционных заболеваний [1]. Начиная с 1978 г. больных этой инфекцией стали выявлять сначала на территории Красноярского района Астраханской области, а в последующем и в других районах области. В период с 1978 по 1981 г. зарегистрировано 32 случая заболеваний, в 1982 г. – 47, а в 1988 г. – 82 [21]. В последние десятилетия заболевания АРЛ регистрировались во всех административно-территориальных образованиях области, за исключением Черноярского района. Наиболее высокие показатели уровня заболеваемости установлены в Приволжском и Наримановском районах (783,6 и 523,6 на 100 тысяч населения соответственно).

В связи с выраженной неравнозначностью отдельных участков очаговых территорий по величине потенциальной эпидемической опасности целесообразно, с одной стороны, сокращать объемы эпизоотологического обследования как наиболее экономически затратной составляющей всего комплекса эпидемиологического надзора. С другой стороны – нельзя снижать защищенность контингентов повышенного риска заражения, что основывается на дифференцированном подходе к эпизоотологическому мониторингу очаговых территорий с различным эпидемиологическим статусом [6, 13, 14].

Поскольку профилактические (противоэпидемические) мероприятия по опасным инфекционным болезням в субъектах Российской Федерации в настоящее время проводятся отдельно по нозологическим формам на различных административных территориях, для природно-очаговых инфекций требуется разработка комплексных планов по их профилактике. Важен при этом учет сочетанных природных очагов и результатов эпидемиологического районирования территории по степени эпидемической опасности.

**Цель исследования** – разработка метода оценки потенциальной эпидемической опасности автономных и сочетанных природных очагов инфекционных болезней бактериальной, вирусной и риккетсиозной природы, актуальных для Астраханской области.

**Материалы и методы.** В работе использованы материалы ФКУЗ «Астраханская противочумная станция», Управления Роспотребнадзора по Астраханской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», результаты эпизоотологического и эпидемиологического обследования территории.

Эпидемиологический анализ данных по эпидемической и эпизоотической активности автономных природных очагов чумы, туляремии, лептоспироза, Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила, Астраханской риккетсиозной лихорадки в Астраханской области проведен

за 2000–2016 гг. Всего было изучено 2008 историй болезни.

В работе использовали метод балльной оценки в модификации Е.В. Куклева [7, 8]. Статистическая обработка данных выполнена с использованием общепринятых методов [16].

**Результаты и их обсуждение.** В целях эпидемиологического районирования территории Астраханской области и дифференциации существующих здесь автономных и сочетанных природных очагов опасных инфекционных болезней бактериальной, вирусной и риккетсиозной природы на отдельные участки по степени потенциальной опасности заражения человека проведен анализ современного эпизоотического и эпидемиологического состояния природных очагов изучаемых инфекций за 2000–2016 гг. На основе результатов эпидемиологического анализа за 2008 историй болезни населения Астраханской области опасными природно-очаговыми инфекционными болезнями (чума, туляремия, лептоспироз, Крымская геморрагическая лихорадка, лихорадка Западного Нила, Астраханская риккетсиозная лихорадка) за 2000–2016 гг. были определены наиболее значимые показатели (характеристики), которые качественно и количественно отражают характерные эпидемиологические особенности инфекционных болезней (табл. 1, 2).

Выбор данных показателей обоснован с учетом наличия прямой статистически достоверной связи ( $p < 0,05$ ) каждого из показателей с заболеваниями людей. Данное положение подтверждается результатами ранее проведенных исследований и расчетами потенциальной эпидемической опасности для различных инфекционных болезней: геморрагической лихорадки с почечным синдромом ( $r = +0,76$ ) [5], чумы, холеры, малярии ( $r > +0,6$ ), арбовирусных инфекционных болезней (показатель циркуляции вируса ККГЛ = 0,79) [8, 18], вирусных гепатитов В и С ( $r > +0,7$ ) [15], и оценкой опасности массовых мероприятий (100%-ные совпадения качественных и количественных показателей ПЭО массовых мероприятий) [14].

Наиболее приемлемым способом оценки различных показателей оказался метод балльной оценки совместно с общепринятыми методами вариационной статистики.

Для каждого показателя определяли генеральную совокупность признаков и в зависимости от ее величины и доверительных интервалов. Выделяли три градации качественной оценки – высокую, среднюю, низкую. Этим градациям соответствовала количественная оценка показателей, выраженная в баллах: 14–20 баллов – высокая, 7–13 – средняя, менее 7 баллов – низкая. Такое распределение баллов складывается из балльной оценки общих критериев для всех природно-очаговых инфекций (5 баллов) и суммы значений отдельных показателей для конкретной инфекции (по 15 баллов).

Таблица 1

Показатели потенциальной эпидемической опасности сочетанных природных очагов  
бактериальных инфекций и их балльная оценка

Показатель потенциальной эпидемической опасности природных очагов	Обозначение показателя	Максимальная оценка (балл)
<b>ОБЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ ВСЕХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ</b>		
Физическая площадь участка природного очага	S	2
Плотность населения (городское и сельское)	P	3
<b>ЧУМА</b>		15
Количество заболеваний людей	A	7
Показатель численности носителей чумы (среднегодовое/текущее): основной, второстепенный, в населенных пунктах	B	1
Инфицированность грызунов возбудителем чумы	D	2
Результат иммунологических исследований животных (на АГ и АТ)	M	1
Показатель численности переносчиков (индекс обилия в шерсти, нор, микробиотопе) (среднегодовое/текущее): в жилье человека, в открытых биотопах	C	1
Инфицированность блох возбудителем чумы	E	1
Вирулентность штаммов возбудителя чумы	V	1
Наличие верблюдов (частный сектор и общественное поголовье)	L	1
<b>ТУЛЯРЕМИЯ</b>		15
Количество заболеваний людей	A	7
Иммунная прослойка среди групп риска	K	1
Показатель численности носителей туляремии (среднегодовое/текущее): в открытых биотопах, в закрытых биотопах	B	1
Результат иммунологических исследований (на АГ и АТ)	M	1
Показатель численности иксодовых клещей (среднегодовое/текущее): в открытых биотопах, число зарегистрированных видов	C	1
Инфицированность клещей возбудителем туляремии	E	2
Инфицированность грызунов возбудителем туляремии	D	2
<b>ЛЕПТОСПИРОЗ</b>		15
Количество заболеваний людей	A	7
Показатель численности носителей лептоспироза (среднегодовое/текущее) в антропогенных очагах: крысы, КРС, свиньи, собаки	B	2
Инфицированность носителей возбудителем лептоспироза: крысы, КРС, свиньи, собаки	D	4
Результат иммунологических исследований (на АГ и АТ): крысы, КРС, свиньи, собаки	M	2

Таблица 2

Показатели потенциальной эпидемической опасности сочетанных природных очагов вирусных  
и риккетсиозных инфекций и их балльная оценка

Показатель потенциальной эпидемической опасности природных очагов	Обозначение показателя	Максимальная оценка (балл)
<b>ОБЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ ВСЕХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ</b>		
Физическая площадь участка природного очага	S	2
Плотность населения (городское и сельское)	P	3
<b>КРЫМСКАЯ ГЕМОРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА</b>		15
Количество заболеваний людей	A	7
Природно-климатические условия района: средняя температура (январь, июль), среднегодовое количество осадков	T U	2
Численность основных переносчиков вируса ККГЛ: клещей <i>D. marginatum</i>	C	2
Обнаружение маркеров вируса ККГЛ: клещи, мелкие млекопитающие, сыворотки крови сельскохозяйственных животных, сыворотки крови людей	M	4
<b>ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА</b>		15
Количество заболеваний людей	A	7
Сумма среднесуточных температур выше +10 °C	T	2
Численность основных переносчиков вируса ЛЗН (комары вида <i>Culex</i> ): в открытых биотопах, в закрытых биотопах	D	3
Обнаружение маркеров вируса ЛЗН: комары, клещи, дикие птицы околородного комплекса, домашние птицы околородного комплекса, сыворотки крови людей	M	3
<b>АСТРАХАНСКАЯ РИККЕТСИОЗНАЯ ЛИХОРАДКА</b>		15
Количество заболеваний людей	A	7
Численность основных переносчиков риккетсий клещей: в открытых биотопах, в населенных пунктах на домашних животных (собаках, кошках)	C	4
Обнаружение маркеров вируса АРЛ: клещи, сыворотки крови людей	M	4



Например, степень потенциальной эпидемической опасности природного очага чумы рассчитывается следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{ПЭО}_1 &= S + P + A + B + C + D + E + M + L + V = \\ &= 2 + 1 + 0 + 0,5 + 0,5 + 0 + 1 + 0 + 1 + 0,5 = 6,5, \end{aligned}$$

где ПЭ<sub>1</sub> – показатель потенциальной эпидемической опасности территории природного очага чумы, *S* – физическая площадь участка природного очага, *P* – плотность населения (городского и сельского), *A* – количество заболеваний людей, *B* – показатели численности носителей чумы, *C* – показатели численности переносчиков, *D* – инфицированность грызунов, *E* – инфицированность блох, *M* – результат иммунологических исследований, *L* – наличие верблюдов, *V* – вирулентность штаммов (для белых мышей или морских свинок).

Полученный результат подсчета потенциальной эпидемической опасности участка природного очага чумы величиной 6,5 балла соответствует низкой оценке.

Показатель потенциальной эпидемической опасности территории сочетанных природных очагов инфекций подсчитывали как сумму значений потенциальной эпидемической опасности по отдельным инфекциям, деленную на их количество:

$$\text{ПЭО} = (\text{ПЭО}_1 + \text{ПЭО}_2 + \text{ПЭО}_3 + \text{ПЭО}_4 + \text{ПЭО}_5 + \text{ПЭО}_6) : 6,$$

где ПЭО – показатель потенциальной эпидемической опасности сочетанных природных очагов инфекций, ПЭО<sub>1</sub> – показатель потенциальной эпидемической опасности природного очага чумы, ПЭО<sub>2</sub> – туляремии, ПЭО<sub>3</sub> – лептоспироза, ПЭО<sub>4</sub> – Крымской геморрагической лихорадки, ПЭО<sub>5</sub> – лихорадки Западного Нила, ПЭО<sub>6</sub> – Астраханской риккетсиозной лихорадки.

**Выводы.** Предложены наиболее значимые статистически достоверные критерии оценки потенциальной эпидемической опасности автономных и сочетанных природных очагов бактериальной, вирусной и риккетсиозной природы (чумы, туляремии, лептоспироза, Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила, Астраханской риккетсиозной лихорадки) в Северо-Западном Прикаспии. Разработан алгоритм качественной и количественной оценки потенциальной эпидемической опасности таких природных очагов на основе метода балльных оценок. Внедрение предложенного метода позволяет проводить научно обоснованное эпидемиологическое районирование очаговой территории с дифференциацией профилактических мероприятий при меньших экономических затратах. Метод рекомендуется использовать при осуществлении эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями в Северо-Западном Прикаспии.

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

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

### Список литературы

1. Андросова С.В., Рогаткин А.К. Изучение экологии арбовирусов и распространение природно-очаговых болезней на территории Астраханской области. – Астрахань, 1996. – 32 с.
2. Эпидемиологическая характеристика лихорадки Западного Нила в Астраханской области / А.М. Бутенко, А.И. Ковтунов, А.Ф. Джаркенов, Л.В. Злобина, А.П. Гришанова, А.Р. Азарян, В.Ф. Ларичев, Е.О. Шишкина [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 4. – С. 34–35.
3. Жуков А.Н., Филиппов А.Г., Краснова Е.Н. Эпидемия лихорадки Западного Нила в Волгоградской области // ЗниСО. – 2000. – Т. 92, № 11. – С. 9–10.
4. Жукова Л.И., Рафеев Г.К., Городин В.Н., Ванюков А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика лихорадки Западного Нила в Краснодарском крае // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 74–80.
5. Сочетанные очаги актуальных для Саратовской области природно-очаговых инфекционных болезней / У.А. Крезова, С.Б. Гаранина, Л.В. Казакова, Е.В. Куклев, В.А. Сафронов // ЗниСО. – 2014. – Т. 255, № 6. – С. 30–32.
6. Колобухина Л.В., Львов С.Д. Арбовирусы серогруппы калифорнийского энцефалита в России и их значение в инфекционной патологии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 5. – С. 41–45.
7. Куклев Е.В., Кокушкин А.М., Кутырев В.В. Количественная оценка величины эпидемического потенциала природных очагов чумы и оптимизация эпидемиологического надзора за этой инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 5. – С. 10–13.
8. Куклев Е.В., Ковалевская А.А., Ковтунов А.И. Критерии оценки потенциальной эпидемической опасности сочетанных природных очагов бактериальных и вирусных инфекций // Материалы XIII Межгосударственной научно-практической конференции, 1–2 ноября 2016 г. – Саратов, 2016. – С. 136–137.
9. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М., 1989. – 335 с.
10. Лихорадка Западного Нила: по материалам вспышек в Волгоградской области в 1999–2002 гг. / Д.К. Львов, В.Б. Писарев, В.А. Петров, Н.В. Григорьева. – Волгоград, 2004. – 102 с.
11. Крымская геморрагическая лихорадка / В.В. Малеев, Х.М. Галимжанов, А.М. Бутенко, И.В. Черенов. – М.: Астрахань, 2003. – 118 с.
12. Онищенко Г.Г., Ефременко В.И., Бейер А.П. Крымская геморрагическая лихорадка. – М.: ГОУ, ВУНМЦ, 2005. – 269 с.
13. Стратегия борьбы с инфекционными болезнями и санитарная охрана территории в современных условиях / Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырев, С.Д. Кривуля [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – Саратов, 2006. – Т. 2, № 92. – 2010. – С. 5–9.
14. Количественная оценка потенциальной эпидемической опасности массовых мероприятий с международным участием ее апробация в условиях Универсиады-2013 / Г.Г. Онищенко, М.А. Пяташина, С.К. Удовиченко, А.В. Топорков, Е.В. Куклев, В.П. Топорков, В.В. Кутырев // Проблемы особо опасных инфекций. – Саратов, 2015. – № 2 – С. 5–9.

15. Эпидемиологические особенности острого гепатита в Саратовской области в современных условиях / Л.М. Пичугина, А.И. Кологоров, А.Н. Данилов, О.И. Кожанова // Проблемы особо опасных инфекций. – Саратов, 2010. – Т. 3, № 105. – С. 25–27.
16. Плохинский Н.А. Биометрия. – М.: Изд-во Московского университета, 1970. – 336 с.
17. О случаях Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Астраханской области / С.Е. Смирнова, А.Г. Седова, Ю.В. Зимица, А.С. Караванов // Вопросы вирусологии. – 1990. – № 3. – С. 228–231.
18. Смирнова С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика). – М.: Академия труда и социальных отношений, 2007. – 302 с.
19. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. – М.: Медицина, 2002. – 171 с.
20. Углева С.В., Буркин А.В., Шабалина С.В. Современная эпидемиолого-энтомологическая оценка трансмиссивных лихорадок, доминирующих на территории Астраханской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 4. – С. 5–11.
21. Gratz N.G. Emerging and resurging vector-borne diseases // Annu. Rev. Entomol. – 1999. – Vol. 44. – P. 51–75.
22. West Nile and other zoonotic viruses as examples of emerging-reemerging situations in Russia / D.K. Lvov, A.M. Butenko, V.L. Gromashevsky, A.I. Kovtunov, A.G. Prilipov, R. Kinney, V.A. Aristova, A.F. Dzharkenov // Archives of virology. Supplementum. – 2004. – Vol. 18. – P. 85–96.

*Оценка потенциальной эпидемической опасности сочетанных природных очагов бактериальных, вирусных и риккетсиозных инфекций / Е.В. Куклев, А.А. Ковалевская, Б.Л. Агапов, С.А. Щербакова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 78–83. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.08*

UDC 614.4: 616.9

DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.08.eng



## ASSESSMENT OF POTENTIAL EPIDEMIC HAZARDS CAUSED BY COMBINED FOCI WITH BACTERIAL, VIRAL, AND RICKETTSIAL INFECTIONS

**E.V. Kuklev<sup>1</sup>, A.A. Kovalevskaya<sup>2</sup>, B.L. Agapov<sup>2</sup>, S.A. Scherbakova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Rospotrebnadzor's Russian Scientific and Research Anti-Plague Institute "Microbe", 46 Universitetskaya Str., Saratov, 410005, Russian Federation

<sup>2</sup>Rospotrebnadzor's Anti-plague Station in Astrakhan', 3 Kubanskaya str., Astrakhan', 414057, Russian Federation

*The authors performed epidemiologic analysis on 2,008 case histories of dangerous feral nidal infections among Astrakhan' region population over the last 17 years. It allowed them to characterize basic categories of epidemiologic risk related to such infections under contemporary conditions and determine the most significant statistically authentic ( $p < 0.05$ ) criteria for assessing potential epidemic hazards caused by autonomous and combined natural foci with bacterial, viral, or rickettsial nature in the north and northwestern Caspian Lowlands. The determined criteria included a number of morbid cases among people, quantity of infection carriers and agents (fleas, ticks, and mosquitoes), contamination of rodents and infection carriers, circulating strains virulence, presence of camels, results of immunologic research performed on infection carriers and agents, immune layer among risk groups that include people and animals, ambient temperature, and average annual precipitations. The authors took epidemiological data obtained by Rospotrebnadzor's Astrakhan' Anti-plague Station, Astrakhan' Regional Center for Hygiene and Epidemiology, and A.M. Nichoga's Regional Infectious Clinical Hospital; the data were collected over 2000–2017 and were given in primary medical documentation including forms No. 027/U, No. 058/U, No. 060/U, as well as in reports with results of epizootologic examinations accomplished on the examined territories. The authors applied score assessment to work out an algorithm for determining qualitative and quantitative parameters of hazards caused for people by natural foci of plague, tularemia, leptospirosis, Crimean hemorrhagic fever, West Nile fever, and Astrakhan's rickettsial fever. This technique allows to perform scientifically substantiated epidemiologic zoning of territories with foci and to differentiate necessary prevention activities both in combined and autonomous infectious diseases foci with simultaneous reduction in expenditure.*

**Key words:** potential epidemic hazards, natural foci with bacterial, viral, and rickettsial infections.

© Kuklev E.V., Kovalevskaya A.A., Agapov B.L., Scherbakova S.A., 2019

**Evgeniy V. Kuklev** – Doctor of Medical Sciences, Leading researcher (e-mail: Kouklev50@mail.ru; tel. +7 (845) 273-46-48; ORCID iD: 0000-0002-9425-7194).

**Anastasiya A. Kovalevskaya** – an epidemiologist at the Epidemiological Department also responsible for providing biological safety (e-mail: anastasiya\_scorpion1986@mail.ru; tel.: +7 (851) 233-37-00; ORCID iD: 0000-0002-8953-8813).

**Boris L. Agapov** – Deputy Director responsible for epidemiologic work, temporarily acting as Director (e-mail: antichum@astranet.ru; tel.: +7 (851) 233-37-00; ORCID iD: 0000-0001-5395-6688).

**Svetlana A. Scherbakova** – Doctor of Biological Sciences, Deputy Director responsible for scientific and anti-epidemic work (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (845) 226-21-31; ORCID iD: 0000-0003-1143-4069).

## References

1. Androsova S.V., Rogatkin A.K. Izuchenie ekologii arbovirusov i rasprostranenie prirodno-ochagovykh boleznei na territorii Astrakhanskoi oblasti. [Studies of the ecology of arboviruses and dissemination of natural-focal infections in the territory of the Astrakhan region]. Astrakhan', 1996, 32 p. (in Russian).
2. Butenko A.M., Kovtunov A.I., Dzharkenov A.F., Zlobina L.V., Grishanova A.P., Azaryan A.R., Larichev V.F., Shishkina E.O. [et al.]. Epidemiologicheskaya kharakteristika likhoradki Zapadnogo Nila v Astrakhanskoi oblasti [Epidemiological characteristics of West Nile fever in the Astrakhan Region]. *Voprosy virusologii*, 2001, no. 3, pp. 34–35 (in Russian).
3. Zhukov A.N., Filippov A.G., Krasnova E.N. Epidemiya likhoradki Zapadnogo Nila v Volgogradskoi oblasti [West Nile fever epidemic in the Volgograd region]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2000, vol. 92, no. 11, pp. 9–10 (in Russian).
4. Zhukova L.I., Rafeenko G.K., Gorodin V.N., Vanyukov A.A. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika likhoradki Zapadnogo Nila v Krasnodarskom krae [Clinical-epidemiological characteristics of West Nile fever in the Krasnodar Territory] *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2016, no. 2, pp. 74–80 (in Russian).
5. Kresova Yu. A., Garanina S.B., Kazakova L.V., Kuklev E.V., Safronov V.A. Sochetannye ochagi aktual'nykh dlya Saratovskoi oblasti prirodno-ochagovykh infektsionnykh boleznei [Combined foci of relevant for the Saratov Region natural-focal infectious diseases]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2014, vol. 255, no. 6, pp. 30–32 (in Russian).
6. Kolobukhina L.V., L'vov S.D. Arbovirusy serogruppy kaliforniiskogo entsefalita v Rossii i ikh znachenie v infektsionnoi patologii [Arboviruses of California encephalitis serogroup in Russia and their role in infectious pathology]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*, 2011, no. 5, pp. 41–45 (in Russian).
7. Kuklev E.V., Kokushkin A.M., Kutyrev V.V. Kolichestvennaya otsenka velichiny epidemicheskogo potentsiala prirodnykh ochagov chumy i optimizatsiya epidemiologicheskogo nadzora za etoi infektsiei [Quantitative assessment of epidemic potential value of natural plague foci and optimization of epidemiological surveillance over the infection]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, 2001, no. 5, pp. 10–13 (in Russian).
8. Kuklev E.V., Kovalevskaya A.A., Kovtunov A.I. Kriterii otsenki potentsial'noi epidemicheskoi opasnosti sochetannykh prirodnykh ochagov bakterial'nykh i virusnykh infektsii [Criteria for the assessment of potential epidemic hazard of combined natural foci of bacterial and viral infections]. *Materialy XIII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoi konferentsii*, 2016, Saratov, pp. 136–137 (in Russian).
9. L'vov D.K., Klimenko S.M., Gaidamovich S.Ya. Arbovirusy i arbovirusnye infektsii [Arboviruses and arboviral infections]. Moscow, 1989, 335 p. (in Russian).
10. L'vov D.K., Pisarev V.B., Petrov V.A., Grigor'eva N.V. Likhordka Zapadnogo Nila: po materialam vspyshek v Volgogradskoi oblasti v 1999–2002 gg. [West Nile fever: a case study of the outbreaks in the Volgograd Region in 1999–2002]. Volgograd, 2004, 102 p. (in Russian).
11. Maleev V.V., Galimzanov Kh.M., Butenko A.M., Cherenov I.V. Krymskaya gemorragicheskaya likhoradka [Crimean Congo hemorrhagic fever]. Moscow, Astrakhan' Publ., 2003, 118 p. (in Russian).
12. Onishchenko G.G., Efremenko V.I., Beier A.P. Krymskaya gemorragicheskaya likhoradka [Crimean Congo hemorrhagic fever]. Moscow, Vserossiiskii uchebno-nauchno-metodicheskii tsentr po nepreryvnomu meditsinskomu i farmatsevticheskemu obrazovaniyu Publ., 2005, 269 p. (in Russian).
13. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., Krivulya S.D. [et al.]. Strategiya bor'by s infektsionnymi boleznyami i sanitarnaya okhrana territorii v sovremennykh usloviyakh [Strategy to counter infectious diseases and sanitary protection of the territory under current conditions]. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, Saratov, 2006, vol. 2, no. 92, 2010, pp. 5–9 (in Russian).
14. Onishchenko G.G., Patyashina M.A., Udovichenko S.K. [et al.]. Kolichestvennaya otsenka potentsial'noi epidemicheskoi opasnosti massovykh meropriyatiy s mezhdunarodnym uchastiem ee aprobatsiya v usloviyakh Universiady-2013 [Quantitative Assessment of Potential Epidemic Hazard of Mass Events with International Participation and Methodology Approbation in the Context of Universiade-2013]. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, Saratov, 2015, pp. 5–9 (in Russian).
15. Pichugina L.M., Kologorov A.I., Danilov A.N., Kozhanova O.I. Epidemiologicheskie osobennosti ostrogo gepatita v Saratovskoi oblasti v sovremennykh usloviyakh [Epidemiological peculiarities of severe hepatitis in the Saratov Region under current conditions]. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, Saratov, 2010, vol. 3, no. 105, pp. 25–27 (in Russian).
16. Plokhinskii N.A. Biometriya [Biometrics]. Moscow, 1970, 336 p. (in Russian).
17. Smirnova S.E., Sedova A.G., Zimina Yu.V., Karavanov A.S. O sluchayakh Krymskoi-Kongo gemorragicheskoi likhoradki v Astrakhanskoi oblasti [Concerning the cases of Crimean Congo hemorrhagic fever in the Astrakhan Region]. *Voprosy virusologii*, 1990, no. 3, pp. 228–231 (in Russian).
18. Smirnova S.E. Smirnova S.E. Krymskaya-Kongo gemorragicheskaya likhoradka (etiologiya, epidemiologiya, laboratornaya diagnostika) [Crimean Congo hemorrhagic fever (etiology, epidemiology, laboratory diagnostics)]. Moscow, Akademiya truda i sotsial'nykh otnoshenii Publ., 2007, 302 p. (in Russian).
19. Tarasevich I.V. Astrakhanskaya pyatnistaya likhoradka. Moscow, Meditsina Publ., 2002, 171 p. (in Russian).
20. Ugleva S.V., Burkin A.V., Shabalina S.V. Sovremennaya epidemiologo-entomologicheskaya otsenka transmissivnykh likhoradok, dominiruyushchikh na territorii Astrakhanskoi oblasti [Current epidemiological-entomological assessment of transmissible fevers dominant in the territory of the Astrakhan Region]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*, 2011, no. 4, pp. 5–11.
21. Gratz N.G. Emerging and resurging vector-borne diseases. *Annual Review Entomology*, 1999, vol. 44, pp. 51–75.
22. L'vov D.K., Butenko A.M., Gromashevsky V.L., Kovtunov A.I., Prilipov A.G., Kinney R., Aristova V.A., Dzharkenov A.F. [et al.]. West Nile and other zoonotic viruses as examples of emerging-reemerging situations in Russia. *Archives of virology. Supplementum*, 2004, 18, pp. 85–96.

Kuklev E.V., Kovalevskaya A.A., Agapov B.L., Scherbakova S.A. Assessment of potential epidemic hazards caused by combined foci with bacterial, viral, and rickettsial infections. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 78–83. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.08.eng

Получена: 01.11.2018

Принята: 26.01.2019

Опубликована: 30.03.2019



## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К УПРАВЛЕНИЮ РИСКОМ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ С АЭРОЗОЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Н.В. Шестопапов<sup>1,3</sup>, А.Ю. Скопин<sup>1,2</sup>, Л.С. Федорова<sup>1</sup>, Т.В. Гололобова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт дезинфектологии Роспотребнадзора, Россия, 117246, г. Москва, Научный проезд, 18

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>3</sup>Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

*Сохранение чистоты воздушной среды в помещениях (в том числе медицинских организаций) путем проведения мероприятий по дезинфекции воздуха, систем вентиляции и кондиционирования, переход на современные экологически безопасные средства и их ротация являются перспективными направлениями в обеспечении профилактики распространения инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя и снижении риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).*

*Эпидемиологическую опасность для пациентов и медицинских работников в медицинских организациях представляют находящиеся в воздухе помещений и на их поверхностях патогенные и условно-патогенные микроорганизмы – бактерии в вегетативной форме (включая возбудителей туберкулеза), вирусы, грибы – возбудители кандидозов и дерматофитий, плесневые грибы, споровые формы бактерий.*

*В качестве зарекомендовавшего себя способа обработки воздушной среды помещений в рамках проведения дезинфекционных мероприятий и с целью снижения риска распространения инфекций через воздух рассматривается применение метода аэрозольной дезинфекции, основанного на преобразовании дезинфицирующего средства в мелкодисперсное состояние с помощью специальной распыляющей аппаратуры и введения аэрозоля в воздушную среду помещения.*

*Для разработки эффективных режимов обеззараживания воздуха с применением соответствующего оборудования и дезинфицирующих средств необходимо применение таких методов и условий, которые обеспечили бы эффективное применение аэрозольной дезинфекции в практических условиях.*

*Авторами обозначены основные организационные и методические подходы к проведению объективной оценки эффективности обеззараживания и безопасности применения метода аэрозольной дезинфекции в помещениях различного назначения, в том числе и в медицинских организациях.*

**Ключевые слова:** обеззараживание воздуха, дезинфекция воздуха, метод аэрозольной дезинфекции, оценка эффективности дезинфицирующих средств, аэрозоль дезинфицирующего средства, изучение эффективности обеззараживания, инфекции с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, аэрозольная камера.

На сегодняшний день в России остается высоким уровень заболеваемости инфекциями, передающимися воздушно-капельным путем. Несмотря на постоянный рост количества мероприятий, направленных на борьбу с инфекционными заболеваниями, риск распространения и роста заболеваемости инфекциями с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, в том числе инфекциями, связанными

с оказанием медицинской помощи (ИСМП), остается высоким [1–7]. Как и в предыдущие годы, ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней в Российской Федерации в 2017 г. занимали острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ). За последние шесть лет (2012–2017 гг.) заболеваемость ОРВИ населения Российской Федерации возросла на

© Шестопапов Н.В., Скопин А.Ю., Федорова Л.С., Гололобова Т.В., 2019

**Шестопапов Николай Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, директор, профессор кафедры организации госсанэпидслужбы (e-mail: shestopalov.nv@gmail.com; тел.: 8 (495) 332-01-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9973-3508>).

**Скопин Антон Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией проблем стерилизации, доцент кафедры общей гигиены (e-mail: auskopin@yandex.ru; тел.: 8 (495) 332-01-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7711-9489>).

**Федорова Людмила Самуиловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией проблем дезинфекции (e-mail: fedorova-ls@yandex.ru; тел.: 8 (495) 332-01-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2663-0273>).

**Гололобова Татьяна Викторовна** – доктор медицинских наук, заместитель директора, профессор кафедры тропических, паразитарных болезней и дезинфекционного дела (e-mail: 1915544@mail.ru; тел.: 8 (495) 332-01-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9033-5223>).

9,3 %. В 2014 г. наблюдалось незначительное снижение заболеваемости до 19 506,00 на 100 тысяч населения с последующим постепенным подъемом до прежних значений и выше [8].

За 2017 г. ОРВИ переболело 21,66 % от совокупного населения страны, 79,0 % детей в возрасте до 17 лет. Всего в России зарегистрировано более 31,77 млн случаев ОРВИ, показатель заболеваемости составил 21 664,01 на 100 тысяч населения. В возрастной структуре заболеваемости продолжали превалировать дети до 17 лет, в 2017 г. их доля составила 73,16 % [8].

Непосредственной средой, обеспечивающей возможность реализации механизма передачи возбудителей воздушно-капельных инфекций, является воздух. Воздух представляет собой естественный аэрозоль [9]. Подавляющее количество микроорганизмов в помещениях находится в пылевой среде и имеет тенденцию накапливаться в ней. Микроорганизмы, концентрируясь в труднодоступных местах, перемещаются воздушными потоками, создавая потенциальные очаги инфекции [10–12].

На частицах пыли может содержаться до 95 % всех микроорганизмов, находящихся в воздушной среде закрытых помещений. В результате устойчивости ряда возбудителей инфекционных заболеваний во внешней среде с пылью происходит массовое инфицирование различных труднодоступных мест, в особенности в помещениях [13].

К тому же на поверхностях помещений существует большое количество дефектов в виде карманов, щелей, капилляров и так называемых крипт (маленьких кратеров). Даже идеально гладкая, на первый взгляд, поверхность под сильным увеличением абсолютно криптообразна, и микроорганизмы способны благополучно переждать химическую атаку в сверхмелких кратерах, а затем, размножаясь, выходить на поверхность и восполнять популяцию.

Все это обуславливает и повышает риск попадания возбудителей инфекционных заболеваний в организм человека и определяет особую актуальность разработки и совершенствования объективных методов оценки эффективности дезинфицирующих средств, оборудования и технологий, применяемых для обеззараживания воздуха.

Поиск способа обработки, который способен гарантировать обеззараживание всех труднодоступных мест, позволит предотвратить негативные последствия от микробного загрязнения воздушной среды в помещениях, снизить риск развития чрезвычайных ситуаций биологического характера, в том числе в местах массового скопления людей, является актуальной задачей [14, 15].

Одним из таких способов является аэрозольная дезинфекция, при которой жидкое дезинфициру-

щее средство переводится в мелкодисперсное состояние и вводится в воздушную среду помещения. Аэрозоль заполняет весь объем и оседает на поверхностях объектов (стены, пол, оборудование, инвентарь). Частично аэрозольные капли испаряются и в этом виде проникают во все щели, пазы, трещины, что способствует более полному и эффективному взаимодействию дезинфицирующего средства с микробной клеткой, вызывая ее гибель [16].

Обычная капля, создаваемая нетехнологическим оборудованием, в силу осмотических законов не способна проникнуть в мелкие дефекты поверхностей, а лишь на время закупоривает их. Частицы же аэрозоля с ультрамалыми размерами (5–35 мкм) способны проникать повсеместно, что позволяет за счет явления адгезии и тепловой преципитации заполнить все мелкие дефекты поверхности и тем самым обеспечить ее равномерное полное покрытие, а также обработать воздушное пространство, в котором за счет конвекционных потоков осуществляется миграция микроорганизмов [12, 17].

Как известно, метод аэрозольной дезинфекции с успехом применяется для обеззараживания воздуха и поверхностей в медицинских и общественных организациях во всем мире. Общие требования к выбору оборудования, химических дезинфицирующих средств и технологий обработки для обеззараживания воздуха и поверхностей в медицинских организациях методом аэрозольного распыления изложены в «Методических рекомендациях по применению метода аэрозольной дезинфекции в медицинских организациях»<sup>1</sup>. Однако в рекомендациях отсутствуют требования к условиям и порядку экспертизы оборудования и средств, предлагаемых для аэрозольной дезинфекции с целью разработки эффективных режимов.

Для объективной оценки эффективности обеззараживания и безопасности применения метода аэрозольной дезинфекции в помещениях различного назначения, в том числе и в медицинских организациях, на базе испытательного лабораторного центра ФБУН НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора организовано лабораторно-экспериментальное изучение эффективности и безопасности применения дезинфицирующих средств. Изучено специальное оборудование для их распыления (генераторов аэрозолей), а также иное оборудование для дезинфекции воздуха и поверхностей в помещениях.

Следует отметить, что изучение эффективности обеззараживания воздуха в лабораторных условиях является весьма трудоемким, как организационно, так и методически. Требуется строгое соблюдение требований, установленных различными нормативно-правовыми актами и предъявляемых к лабораторным помещениям, оборудованию и организации работы с аэрозолями микроорганизмов

<sup>1</sup> МР 3.5.1.0103-15. Методические рекомендации по применению метода аэрозольной дезинфекции в медицинских организациях. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека, 2015. – 11 с.

и химических веществ. Имеющийся опыт исследований дезинфицирующих средств в аэрозольной форме свидетельствуют о наличии определенной зависимости эффективности этих средств от ряда факторов, таких как химический состав средства (действующее вещество и его концентрация в рабочем растворе средства), расход средства на единицу объема и площади помещения, дисперсность аэрозоля, длительность циклов и кратность обработки, условия применения средства (профилактическая, очаговая дезинфекция при различных инфекциях с учетом вида возбудителя), стойкость аэрозоля в воздухе.

**Целью настоящей работы** явилось обоснование и внедрение комплексных методических подходов к организации и проведению исследований по изучению эффективности и безопасности дезинфицирующих средств, предназначенных для решения задач управления рисками здоровью.

**Материалы и методы.** В качестве тест-микроорганизмов, применяемых для искусственной контаминации воздуха, в отношении которых изучалась эффективность дезинфицирующих средств с использованием аэрозольного метода, а также оборудования для обеззараживания воздуха, использовали микроорганизмы, имеющие санитарно-показательное значение (*Staphylococcus aureus*, штамм 906, ATCC 6538-P). С целью оценки туберкулоцидного действия дезинфицирующих средств использовали *Mycobacterium terrae*, DSM 43227. Эти микроорганизмы относятся к III–IV группе патогенности по классификации, принятой в Российской Федерации (СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней»)<sup>2</sup>, что является эквивалентным первой группе патогенности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Это во многом определяет характер и объем требований к помещениям, оборудованию и организации работ с такими микроорганизмами.

Исследование осуществляли в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 1.3.2322-08. Учитывая многообразие дезинфекционной техники для создания аэрозолей, различающейся техническими и эксплуатационными характеристиками, а также параметрами, определяющими эффективность режимов обеззараживания воздуха, для изучения эффективности и безопасности применения такого оборудования необходимо создание условий, максимально корректно моделирующих условия последующего применения оборудования в практике. Кроме того, функциональные особенности различных генераторов аэрозолей, а именно возможность обрабатывать помещения разных объемов, определили необходимость конструирования нескольких камеральных помещений разных

объемов для тестирования различного оборудования в зависимости от его мощности и функционального предназначения.

Для изучения эффективности средств (в том числе в форме аэрозольных баллонов), предназначенных для обеззараживания небольших объемов воздуха или для обеззараживания поверхностей в замкнутом пространстве ограниченного объема (например, при моделировании салона автомобиля), использовали аэрозольную камеру объемом 1 м<sup>3</sup>, которая по сути представляет собой изолированный бокс биологической безопасности III класса, предусматривающий защиту исследователя, продукта и среды. Камера оснащена вытяжной вентиляцией с механическим побуждением через жесткий воздуховод. Имеются НЕРА-фильтры тонкой очистки воздуха класса H14, а также необходимые технологические отверстия для подачи воздуха под давлением с целью создания аэрозоля микроорганизмов и последующего отбора проб воздуха для оценки эффективности его обеззараживания (рис. 1).

С целью изучения эффективности дезинфекционного оборудования, предназначенного для обеззараживания воздуха больших объемов, использовали специально оборудованные помещения-камеры объемом до 120 м<sup>3</sup>, оснащенные необходимым набором технических средств для работы с аэрозолями микроорганизмов III–IV групп патогенности. Камеральное помещение, предназначенное для указанных целей, объемом 120 м<sup>3</sup>, представляет собой боксированную комнату с возможностью герметизации, оснащенную механической приточно-вытяжной вентиляцией с НЕРА-фильтрами тонкой очистки



Рис. 1. Аэрозольная камера для изучения эффективности средств для обеззараживания воздуха

<sup>2</sup> СП 1.3.2322-08. Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней: санитарные правила. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 75 с.



воздуха класса Н14 как на притоке, так и на вытяжке. Внутренняя отделка помещения выполнена с применением специального покрытия, способного выдерживать систематическое проведение аэрозольной обработки дезинфицирующими средствами, содержащими агрессивные действующие вещества. По периметру помещения размещены открытые бактерицидные облучатели для обеззараживания воздуха рабочего объема после окончания экспериментальной работы с аэрозолями микроорганизмов. Безопасная работа исследователя обеспечивалась необходимым набором средств индивидуальной защиты кожных покровов (защитный комбинезон, резиновые перчатки, шапочка) и органов дыхания (респираторы, маски), средств первой помощи, а также кнопками аварийной сигнализации в боксе и предбоксике с выводом световой и звуковой сигнализации в коридор (рис. 2).



Рис. 2. Камеральное помещение для изучения эффективности средств для обеззараживания воздуха

Одним из исследований с применением специализированных помещений для оценки эффективности средств и оборудования для обеззараживания воздуха и поверхностей являлась работа по определению бактерицидных доз импульсного ультрафиолетового излучения сплошного спектра, обеспечивающих эффективность от 90,0 до 99,99 % при обеззараживании воздуха и поверхностей, контаминированных бактериями *S. aureus* [18].

При исследовании эффективности обеззараживания воздуха генератором аэрозоля создавалась микробная взвесь, равномерно распределенная по объему помещения при помощи вентилятора. Предварительно серией экспериментов была подтверждена стабильность поддержания контаминации воздушной взвеси в течение всего эксперимента. Исходная контаминация воздушного объема составила  $(1,46\text{--}4,80) \cdot 10^5$  КОЕ/м<sup>3</sup>. Отбор проб воздушной среды проводился путем прокачивания воздуха с помощью аспиратора через склянки Дрекслера со стерильной водопроводной водой, которую впоследствии мерно наносили на чашки Петри и заливали 10 мл расплавленного и остуженного до 45 °С мясопептонного агар. Результаты учитывали после инкубации при температуре  $37 \pm 1$  °С в течение

24–48 ч. В качестве контрольных выступали аналогичные измерения, полученные без облучения воздушного объема импульсными потоками ультрафиолетового излучения. Установка, генерирующая поток импульсного ультрафиолетового излучения, располагалась по центру боксированного помещения объемом около 30 м<sup>3</sup> (длина 3,1 м, ширина 2,4 м, высота 4,0 м) и включалась в режим излучения от 1 минуты 31 секунды до 5 минут 6 секунд [18].

При исследовании эффективности обеззараживания поверхностей тест-микроорганизм наносился на следующие типы материала: пластик (чашки Петри однократного применения диаметром 85 мм), металл (металлические пластины размером 50×50 мм, изготовленные из нержавеющей стали), кафель (пластины размером 50×50 мм, изготовленные из кафельной плитки).

Влияние на эффективность обеззараживания органических загрязнений на облучаемых поверхностях исследовалось путем дополнительного нанесения на предварительно контаминированную пластиковую поверхность 40%-ной инактивированной сыворотки, имитирующей ее загрязнение.

Все исследуемые тест-объекты облучались импульсным ультрафиолетовым излучением с расстояния 2 метра. Установка располагалась таким образом, чтобы исключить влияние отражающей поверхности на величину бактерицидного потока на облучаемой поверхности (рис. 3).

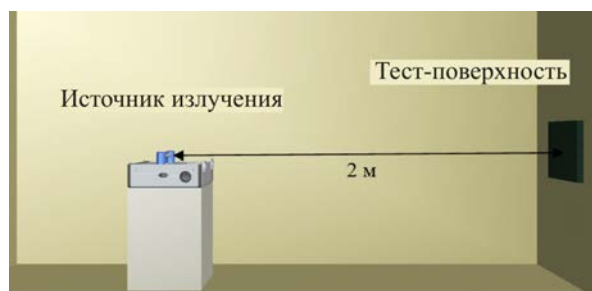


Рис. 3. Схема обеззараживания тест-поверхностей, контаминированных *S. aureus*, с применением импульсной ультрафиолетовой установки [18]

Тест-поверхности контаминировались суспензией с исходным уровнем контаминации до  $2,0 \cdot 10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup>. На поверхность образцов микропипеткой наносили по 0,25 мл данной суспензии, которую равномерно распределяли при помощи шпателя и подсушивали в термостате. Среднее количество микроорганизмов на контрольных (не облученных) образцах из пластика составляло  $1,0 \cdot 10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup>, металла –  $3,7 \cdot 10^5$  КОЕ/см<sup>2</sup>, кафеля –  $2,77 \cdot 10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Полученные тест-образцы подвергали ультрафиолетовому облучению с экспозициями от 1 до 32 минут. После опыта в облученные и контрольные образцы из пластика (одноразовые чашки Петри) наносили 10 мл стерильной воды, при помощи шпателя производили смыв микробных клеток с поверхностей и их равномерное распреде-

ление в смывной жидкости. Затем в чашки Петри заливали 10 мл расплавленного и остуженного до 45 °С мясепептонного агара. Исследованию подвергались две группы контрольных поверхностей. Смыв микроорганизмов с одной группы контрольных поверхностей производился до начала эксперимента (без подсушивания суспензии), с другой – после окончания эксперимента (через три часа). Общее количество микроорганизмов в смывах с контрольных поверхностей учитывалось как среднее до и после эксперимента. Все эксперименты проводились в трех повторениях.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования эффективности обеззараживания воздуха, контаминированного *S. aureus*, в специализированном камеральном помещении с применением импульсной ультрафиолетовой установки приведены в таблице.

Эффективность обеззараживания воздуха, контаминированного *S. aureus*, с применением импульсной ультрафиолетовой установки [18]

Объем экспериментального бокса, м <sup>3</sup>	Время облучения	Контроль, КОЕ/м <sup>3</sup>	Опыт, КОЕ/м <sup>3</sup>	Эффективность	
				%	lg
30	5 мин 6 с	$4,8 \cdot 10^5$	0	100,00	5,6
	3 мин 3 с	$1,46 \cdot 10^5$	80	99,95	3,2
	1 мин 31 с	$1,63 \cdot 10^5$	$2,4 \cdot 10^3$	98,50	1,8

Объемные бактерицидные дозы для обеззараживания воздуха с эффективностью 90 % составляют 14 Дж/м<sup>3</sup>, а для эффективности 99,9 % – 47,5 Дж/м<sup>3</sup>. 100%-ная эффективность обеззараживания достигается уже при экспозициях 5 минут 6 секунд.

Исследования эффективности обеззараживания пластмассовых тест-объектов импульсным ультрафиолетовым излучением сплошного спектра проводились с использованием чашек Петри однократно при применении в двух сериях (рис. 4).

На рис. 4 представлена кривая выживаемости, построенная по двум сериям экспериментов с учетом исследований, выполненных ранее [18]. Кривая выживаемости имеет характерный двухкомпонентный вид. Эффективность обеззараживания 99,99 % достигается даже за одну минуту облучения с расстояния 2 метра.

На рис. 5 представлены результаты исследования влияния материала поверхности и наличия органических загрязнений на эффективность обеззараживания [18]. В результате получено, что при облучении тест-объектов с экспозицией 2 минуты на всех рассмотренных типах поверхностей достигается эффективность обеззараживания не менее 99,99 %, установленная в качестве критерия эффективности для дезинфицирующих средств. Наибольшая эффективность показана на пластиковых и кафельных тест-образцах, наименьшая – на металлических. Наличие биологического загрязнения (биологической нагрузки) на пластиковой поверхности не оказывает суще-

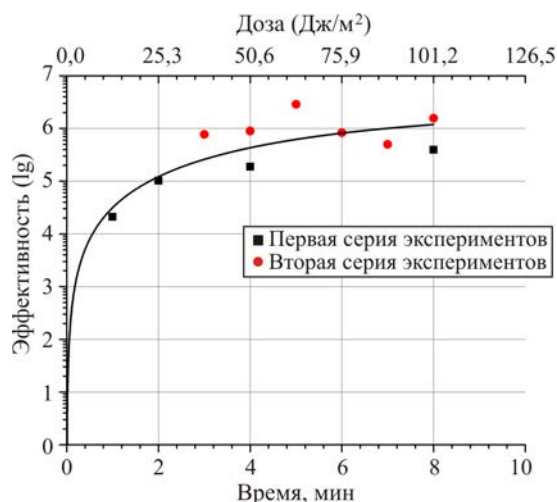


Рис. 4. Эффективность обеззараживания пластиковых тест-объектов при различных экспозициях их облучения импульсным ультрафиолетовым излучением

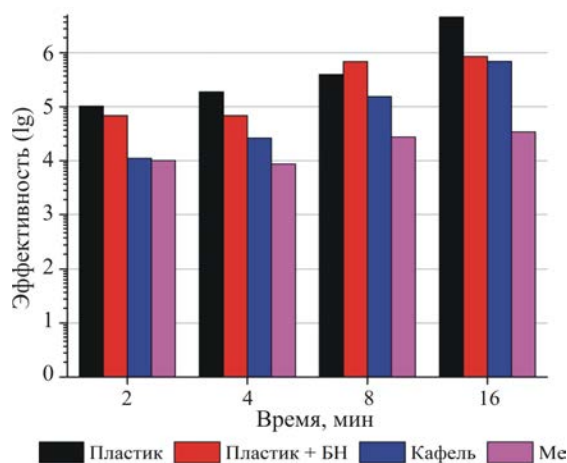


Рис. 5. Влияние типа материала поверхности и органической нагрузки на эффективность обеззараживания импульсным ультрафиолетовым излучением

ственного влияния на достигаемую эффективность. Разница в эффективности обеззараживания пластиковых поверхностей в присутствии органической нагрузки и без нее не превышает 10 % при всех экспозициях (2–8 мин).

Что касается исследований эффективности химических дезинфицирующих средств в аэрозольной форме, то для обработки поверхностей на сегодняшний день наибольшую эффективность показали средства на основе перекиси водорода с различными добавками, диоксида хлора, катионных поверхностно-активных веществ, что удовлетворительно коррелируется с ранее полученными данными [19]. Расход средства при этом варьировался в пределах 10–50 мл/м<sup>3</sup>, время дезинфекционной выдержки – от 60 до 240 минут, дисперсность аэрозоля – от 5 до 30 мкм («сухой и увлажненный туман»). Следует отметить, что, в отличие от расхода средства и экс-



позиции, при увеличении которых возрастает и эффективность, увеличение уровня дисперсности аэрозоля и концентрации действующего вещества в рабочем растворе не всегда приводит к положительным результатам. Для большинства изучаемых средств максимум активности аэрозоля фиксировался на уровне размера частиц 10–20 мкм («увлажненный туман»).

Для обеззараживания воздуха эффективны менее жесткие режимы (как по уровню расхода средства, так и по времени экспозиции), чем для обеззараживания поверхностей, что связано с различиями физико-химического взаимодействия аэрозолей дезинфицирующих средств с микроорганизмами в воздушной среде и на поверхностях.

Учитывая многофакторность влияния параметров, определяющих эффективность дезинфекции в лабораторных условиях, на качество проведения дезинфекционных мероприятий в практике, а также исходя из того, что наибольшую эпидемиологическую значимость имеет эффективность этих мероприятий в особо чистых (класса А) помещениях медицинских организаций<sup>3</sup>, обстановка камерального помещения для изучения эффективности аэрозольной дезинфекции должна быть максимально приближена к таковой в помещениях подобного типа.

Моделирование обстановки обрабатываемого помещения позволяет при расчете нормы расхода дезинфицирующего средства учитывать не только объем помещения, но и увеличивающуюся при этом суммарную площадь поверхностей за счет размещения объектов мебели и медицинского оборудования. Последнее необходимо рассчитывать при разработке эффективных режимов для обеззараживания поверхностей аэрозольным методом. Кроме того, использование реальных модельных

объектов из материалов, из которых изготавливают медицинскую мебель и оборудование, позволяет с высокой точностью установить эффективные режимы обеззараживания поверхностей в особо чистых (класса А) помещениях медицинских организаций, ориентируясь на минимальные эффективные концентрации действующих веществ с целью обеспечения максимального уровня безопасности дезинфекционных мероприятий для персонала и больных, а также снижения агрессивного влияния дезинфицирующих средств на обрабатываемые поверхности и сохранения их эксплуатационных свойств.

**Выводы.** Изучение и оценка эффективности оборудования и дезинфицирующих средств, применяемых с использованием метода аэрозольной дезинфекции, должны предусматривать как наличие методического обеспечения исследований и присутствие соответствующих специалистов, так и необходимого технического оснащения лабораторной базы с возможностью использования специализированного валидированного оборудования для испытаний.

Таким образом, разработанные и апробированные методические подходы к оценке эффективности дезинфицирующих средств и оборудования для аэрозольной дезинфекции позволяют обеспечить разработку эффективных режимов обработки воздуха и, как следствие, способствовать повышению эффективности дезинфекционных мероприятий в практических условиях. Ключевой результат: снижение риска распространения инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, в том числе ИСМП.

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

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

### Список литературы

1. Анализ риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Г.Г. Бадамшина, В.Б. Зиатдинов, Г.Ш. Исаева, М.А. Кириллова, С.С. Земскова // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 2. – С. 113–118.
2. Галай В.С. Анализ биоагрессивности воздушной среды в чистых помещениях и оценка рисков заражения в них // Вестник МГСУ. – 2017. – Т. 12, № 8 (107). – С. 912–916.
3. Микробиологический мониторинг воздушной среды в медицинских организациях / В.Б. Зиатдинов, Г.Г. Бадамшина, А.Б. Бакиров, А.З. Зарипова, Г.Ш. Исаева [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 86–90.
4. Пунченко О.Е., Косякова К.Г., Васильева Н.В. Исследование микробиоты воздуха в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 33–36.
5. Curtis L.T. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions // Journal of Hospital Infection. – 2008. – Vol. 69, № 3. – P. 204–219.
6. Airborne transmission of disease in hospitals / I. Eames, J.W. Tang, Y. Li, P. Wilson // Journal of the Royal Society. Interface. – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. S697–S702.
7. The role of the hospital environment in preventing healthcare-associated infections caused by pathogens transmitted through the air / J.T. Jacob, J.P. Steinberg, A. Kasali, C. Zimring, M.E. Denham // HERD – Health Environments Research & Design Journal. – 2013. – Vol. 7, № SUPPL. 1. – P. 74–98.

<sup>3</sup> СанПиН 2.1.3.2630-10. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902217205> (дата обращения: 03.11.2018).

8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – С. 108.
9. Morris C.E., Leyronas C., Nicot P.C. Movement of bioaerosols in the atmosphere and the consequences for climate and microbial evolution // *Aerosol Science: Technology and Applications*. – 2014. – P. 393–415.
10. Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment – a multidisciplinary systematic review / Y. Li, H. Qian, G.M. Leung, J.W. Tang, X. Yang [et al.] // *Indoor Air*. – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 2–18.
11. Bioaerosol deposition on an air-conditioning cooling coil / Y. Wu., A. Chen, I. Luhung, E.T. Gall, V.W.-C. Chang [et al.] // *Atmospheric Environment*. – 2016. – Vol. 144. – P. 257–265.
12. Indoor environment and children's health: recent developments in chemical, biological, physical and social aspects / P. Le Cann, N. Bonvallot, P. Glorennec, S. Deguen, C. Goeury [et al.] // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. – 2011. – Vol. 215, № 1. – P. 1–18.
13. Исаева Г.Ш., Зиятдинов В.Б., Габидуллина С.Н. Гигиенический и микробиологический мониторинг воздушной среды в начальной школе // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2016. – Т. 60, № 2. – С. 83–88.
14. Обеззараживание воздуха в медицинских организациях: тенденции развития / А.В. Наголкин, Е.В. Володина, В.Г. Акимкин, А.П. Борисоглебская, А.С. Сафатов // *Медицинский алфавит*. – 2015. – Т. 1, № 6. – С. 44–49.
15. Савенко С.М., Логвинов Н.Л. Как эффективно прервать воздушно-капельный путь распространения внутрибольничных инфекций – одну из наиболее растущих проблем современного здравоохранения? // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 3, № 30 (327). – С. 21–22.
16. Юзбашев В.Г., Абрамова И.М. Технологии обеззараживания и очистки воздуха – важное звено в профилактике туберкулеза (аналитический обзор) // *Медицинский алфавит*. – 2012. – Т. 1, № 3. – С. 12–18.
17. Инактивация микроорганизмов – главный критерий эффективности обеззараживания воздуха в медицинских организациях / А.В. Наголкин, Е.В. Володина, В.Г. Акимкин, А.П. Борисоглебская, А.С. Сафатов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. – 2014. – № 6. – С. 57–62.
18. Исследование бактерицидной эффективности обеззараживания воздуха и открытых поверхностей импульсным ультрафиолетовым излучением сплошного спектра / Н.В. Шестопалов, В.Г. Акимкин, Л.С. Федорова, А.Ю. Скопин, Я.А. Гольдштейн [и др.] // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 2 (Эпидемиология и гигиена), № 18. – С. 5–9.
19. Popov D.A., Anuchina N.M. Microbiological efficacy of hospital environment decontamination by hydrogen peroxide aerosol // *Biomedical Engineering*. – 2016. – Vol. 50, № 2. – P. 92–95.

*Совершенствование методических подходов к управлению риском распространения инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя / Н.В. Шестопалов, А.Ю. Скопин, Л.С. Федорова, Т.В. Гололобова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 84–92. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.09*

UDC 614.2: 614.484

DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.09.eng

Read  
online



## DEVELOPING METHODOICAL APPROACHES TO MANAGING RISKS OF AIRBORNE INFECTIONS WITH AEROSOL CONTAGION

**N.V. Shestopalov<sup>1,3</sup>, A. Yu. Skopin<sup>1,2</sup>, L.S. Fedorova<sup>1</sup>, T.V. Gololobova<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Science Research Institute for Disinfectology of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Well-being, 18 Nauchnyi lane, Moscow, 117246, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University, bld. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education of the RF Public Healthcare Ministry, bld. 1, 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

*A promising way to prevent spread of airborne infections with aerosol contagion and to reduce risks of healthcare-associated infections (HAI) is to preserve clean air inside premises (including medical organizations) via performing activities aimed at disinfecting air, ventilation and air-conditioning systems and via switching to up-to-date ecologically friendly disinfectants and their rotation.*

*Epidemiological hazards for patients and medical personnel in medical organizations are caused by pathogenic and opportunistic pathogenic microorganisms that can be found in the air inside premises and on various surfaces; such micro-*

organisms are bacteria in their vegetative form (including tuberculosis agents), viruses, fungi that cause candidosis and dermatophytes, mold fungi, spore bacteria.

Aerosol disinfection is a well proven technique for treating the air inside premises in order to disinfect it and to reduce risks of infections spread; this technique involves transforming a disinfectant into a fine-disperse state with a specialized spraying device so that an aerosol is introduced into the air inside a premise.

To work out efficient air disinfection regimes that involve application of relevant equipment and disinfectants, it is necessary to apply such techniques and conditions that would secure the most efficient application of aerosol disinfection in practical conditions.

The authors have outlined basic organizational and methodical approaches to an objective assessment of how efficient and how safe aerosol disinfection technique is when it is applied in different premises, including medical organizations.

**Key words:** air decontamination, air disinfection, aerosol disinfection technique, Assessment of disinfectants efficiency, disinfectant aerosol, examination of decontamination efficiency, airborne infections with aerosol contagion, aerosol chamber.

## References

1. Badamshina G.G., Ziatdinov V.B., Isaeva G.Sh., Kirillova M.A., Zemskova S.S. Analiz riska razvitiya infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi [Analysis of risk for infections related to providing medical assistance]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2017, no. 2, pp. 113–118 (in Russian).
2. Galai V.S. Analiz biozagryaznenii vozduшной среды v chistyykh pomeshcheniyakh i otsenka riskov zarazheniya v nikh [Analysis of biocontaminations of air environment in clean rooms and estimation of risks of their contamination]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo stroitel'nogo universiteta*, 2017, vol. 12, no. 8 (107), pp. 912–916 (in Russian).
3. Ziatdinov V.B., Badamshina G.G., Bakirov A.B., Zaripova A.Z., Isaeva G.Sh., Karimov D.O. Mikrobiologicheskii monitoring vozduшной среды v meditsinskikh organizatsiyakh [Microbiological monitoring of the air environment in medical institutions]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 86–90 (in Russian).
4. Puchenko O.E., Kosyakova K.G., Vasil'eva N.V. Issledovanie mikrobioty vozdukhа v mnogoprofil'nom statsionare Sankt-Peterburga [Investigation of the air microbiota in the multidisciplinary hospital of Saint Petersburg]. *Gigiena i sanitariya*, 2014, no. 5, vol. 93, pp. 33–36 (in Russian).
5. Curtis L.T. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *Journal of Hospital Infection*, 2008, vol. 69, no. 3, pp. 204–219.
6. Eames I., Tang J.W., Li Y., Wilson P. Airborne transmission of disease in hospitals. *Journal of the Royal Society. Interface*, 2009, vol. 6, no. 6, pp. 697–702.
7. Jacob. J.T., Steinberg J.P., Kasali A., Zimring C., Denham M.E. The role of the hospital environment in preventing healthcare-associated infections caused by pathogens transmitted through the air. *Health Environments Research & Design Journal*, 2013, vol. 7, no. 1, pp. 74–98.
8. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2017 godu: Gosudarstvennyi doklad. – Moscow, Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelya i blagopoluchiya cheloveka, 2018, 108 p. (in Russian).
9. Morris C.E., Leyronas C., Nicot P.C. Movement of bioaerosols in the atmosphere and the consequences for climate and microbial evolution. *Aerosol Science: Technology and Applications*, 2014, pp. 393–415.
10. Li Y., Qian H., Leung G.M., Tang J.W., Yang X. [et al.]. Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment – a multidisciplinary systematic review. *Indoor Air*, 2007, vol. 17, no. 1, pp. 2–18.
11. Wu. Y., Chen A., Luhung I., Gall E.T., Chang V.W.-C. [et al.]. Bioaerosol deposition on an air-conditioning cooling coil. *Atmospheric Environment*, 2016, vol. 144, pp. 257–265.
12. Le Cann P., Bonvallet N., Glorennec P., Deguen S., Goeury C. [et al.]. Indoor environment and children's health: recent developments in chemical, biological, physical and social aspects. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2011, vol. 215, no. 1, pp. 1–18.

© Shestopalov N.V., Skopin A. Yu., Fedorova L.S., Gololobova T.V., 2019

**Nikolay V. Shestopalov** – M.D., Professor, Head, Professor at the Department for Organization of the State Sanitary and Epidemiological Service (e-mail: shestopalov.nv@gmail.com; tel.: +7 (495) 332-01-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9973-3508>).

**Anton Y. Skopin** – Ph.D. of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory dealing with sterilization issues, Associate Professor at the Department for General Hygiene (e-mail: auskopin@yandex.ru; tel.: +7 (495) 332-01-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7711-9489>).

**Lyudmila S. Fedorova** – M.D., Professor, Head of the laboratory dealing with disinfection issues (e-mail: fedorova-ls@yandex.ru; tel.: +7 (495) 332-01-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2663-0273>).

**Tatiana V. Gololobova** – M.D., Deputy Head of the Science Research Institute for Disinfectology, Professor at the Department of tropical, parasitic diseases and disinfection care (e-mail: 1915544@mail.ru; tel.: +7 (495) 332-01-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9033-5223>).

13. Isaeva G.Sh., Ziatdinov V.B., Gabidullina S.N. Gigienicheskie i mikrobiologicheskie monitoring vozdukhnoi sredy v nachal'noi shkole [The hygienic microbiological monitoring of air in grade school]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2016, vol. 60, no. 2, pp. 83–88 (in Russian).
14. Nagolkin A.V., Volodina E.V., Akimkin V.G., Borisoglebskaya A.P., Safatov A.S. Obezrazhivanie vozdukh v meditsinskikh organizatsiyakh: tendentsii razvitiya [Air disinfection in medical institutions: development trends]. *Meditsinskii alfavit*, 2015, vol. 1, no. 6, pp. 44–49 (in Russian).
15. Savenko S.M., Logvinov N.L. Kak effektivno prervat' vozdukhno-kapel'nyi put' rasprostraneniya vnutribol'nichnykh infektsii – odnu iz naibolee rastushchikh problem sovremennogo zdravookhraneniya? *Meditsinskii alfavit*, 2017, vol. 3, no. 30 (327), pp. 21–22 (in Russian).
16. Yuzbashev V.G., Abramova I.M. Tekhnologii obezrazhivaniya i ochistki vozdukh – vazhnoe zveno v profilaktike tuberkuleza (analiticheskie obzory). *Meditsinskii alfavit*, 2012, vol. 1, no. 3, pp. 12–18 (in Russian).
17. Nagolkin A.V., Volodina E.V., Akimkin V.G., Borisoglebskaya A.P., Safatov A.S. Inaktivatsiya mikroorganizmov – glavnyi kriterii effektivnosti obezrazhivaniya vozdukh v meditsinskikh organizatsiyakh [Microbial inactivation is a major criterion for the efficiency of air disinfection in health care facilities]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye vo-prosy*, 2014, no. 6, pp. 57–62 (in Russian).
18. Shestopalov N.V., Akimkin V.G., Fedorova L.S., Skopin A.Yu., Gol'dshtein Ya.A., Golubtsov A.A., Kireev S.G., Polikarpov N.A., Shashkovskii S.G. Issledovanie bakteritsidnoi effektivnosti obezrazhivaniya vozdukh i otkrytykh poverkhnostei impul'snym ul'trafiol'tovym izlucheniem sploshnogo spektra [Research of germicidal efficiency of air and open surfaces disinfection by pulsed ultraviolet light of continuous spectrum]. *Meditsinskii alfavit*, 2017, vol. 2, no. 18, pp. 5–9 (in Russian).
19. Popov D.A., Anuchina N.M. Microbiological efficacy of hospital environment decontamination by hydrogen peroxide aerosol. *Biomedical Engineering*, 2016, vol. 50, no. 2, pp. 92–95.

*Shestopalov N.V., Skopin A.Yu., Fedorova L.S., Gololobova T.V. Developing methodical approaches to managing risks of airborne infections with aerosol contagion. Health Risk Analysis, 2019, no. 1, pp. 84–92. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.09.eng*

Получена: 08.11.2018

Принята: 24.02.2019

Опубликована: 30.03.2019

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 579.672, 579.674, 579.678  
DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.10

Читать  
онлайн



## ИЗУЧЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ЧАЯ И ЧАЙНЫХ ТРАВЯНЫХ НАПИТКОВ ПЛЕСНЕВЫМИ ГРИБАМИ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ ПРОДУЦЕНТАМИ МИКОТОКСИНОВ – ПЕРВЫЙ ШАГ К ОЦЕНКЕ РИСКА (СООБЩЕНИЕ 1)

Л.П. Минаева, А.И. Алешкина, Ю.М. Маркова, А.С. Полянина, Т.В. Пичугина, И.Б. Быкова, В.В. Стеценко, Н.Р. Ефимочкина, С.А. Шевелева

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

Исследована микробная контаминация 54 образцов чая (*Camellia* sp.), черного и зеленого, в том числе с добавками, и чайных напитков, включая травяные. Нефасованный чай (полуфабрикат) был представлен из регионов: Индии, Индонезии, Шри-Ланки, Вьетнама, Кении, Китая; фасованный – из розничной торговли РФ. В целом 83,3 % образцов нефасованного чая соответствовали микробиологическому нормативу по плесеням; 16,7 % несоответствующих содержали плесени на уровнях  $(1,3-8,2) \cdot 10^3$  КОЕ/г. Выявлены различия в количестве плесеней в образцах с разным фракционным составом чая (в среднем КОЕ/г): крупнолистовые –  $2,3 \cdot 10^2$ ; среднелистовые –  $7,4 \cdot 10^2$ , мелколистовые (включая чайную пыль) –  $1,7 \cdot 10^3$ . Все фасованные чаи (*Camellia* sp.), в том числе с добавками, соответствовали требованиям установленного норматива. Доминирующий вид плесеней в чае (*Camellia* sp.) – *Aspergillus niger*. В травяных чаях выявлены высокие уровни микробного загрязнения: 55 % образцов не соответствовали установленному нормативу и содержали более  $10^{4-6}$  КОЕ/г плесневых грибов. Кроме того, 72,2 % этих образцов содержали более  $10^{5-8}$  КОЕ/г бактерий. Из числа травяных чаев, соответствующих нормативу, в 62,5 % образцов обнаружено большое количество бактерий:  $8 \cdot 10^5 - 2 \cdot 10^8$  КОЕ/г. В микофлоре травяных чаев обнаружены *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Fusarium* – продуценты опасных микотоксинов, в том числе эмерджентных, что потенциально обуславливает загрязнение микотоксинами травяных чаев. Эти данные будут использованы в дальнейшем при идентификации опасности, обусловленной микотоксигенными грибами в чае и чайных напитках, в том числе травяных, а также для актуализации норматива.

**Ключевые слова:** чай, *Camellia* sp., травяной чай, плесневые грибы, продуценты микотоксинов, продуценты эмерджентных микотоксинов, микотоксины, микробная контаминация, бактерии.

© Минаева Л.П., Алешкина А.И., Маркова Ю.М., Полянина А.С., Пичугина Т.В., Быкова И.Б., Стеценко В.В., Ефимочкина Н.Р., Шевелева С.А., 2019

**Минаева Людмила Павловна** – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: liuminaeva-ion@mail.ru; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-1853-5735>).

**Алешкина Анастасия Игоревна** – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: ninecatlives@yandex.ru; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5010-2038>).

**Маркова Юлия Михайловна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: yulia.markova.ion@gmail.com; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2631-6412>).

**Полянина Анна Сергеевна** – лаборант-исследователь лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: polyanina.anna.sergeevna@gmail.com; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2766-7716>).

**Пичугина Татьяна Викторовна** – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: bbtvp@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4632-7119>).

**Быкова Ирина Борисовна** – научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: bikova@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7288-312X>).

**Стеценко Валентина Валерьевна** – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: stetsenko\_valentina1992@mail.ru; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6470-171X>).

**Ефимочкина Наталья Рамазановна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: karlikanova@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9071-0326>).

**Шевелева Светлана Анатольевна** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: sheveleva@ion.ru; тел.: 8 (495) 6 98-53-83; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>).

Микроскопические плесневые грибы – глобальные контаминанты пищевого растительного сырья, степень распространения которых определяется природными факторами и лишь отчасти антропогенным влиянием. Они способны поражать растительное сырье на всех стадиях: вегетации, сбора, транспортировки и хранения. Потенциальная способность отдельных видов плесневых грибов синтезировать в числе вторичных метаболитов микотоксины (МТ) требует повышенного внимания к их продуцентам, обуславливающих контаминацию пищевых продуктов, среди которых наиболее значимыми являются грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria* и *Claviceps* [1]. Спектр МТ, продуцируемых этими микромицетами, включает как высокотоксичные: зеараленон (ЗЕА), дезоксиниваленол (ДОН), афлатоксины (АФ В<sub>1</sub>), фумонизины (ФВ<sub>1</sub> и ФВ<sub>2</sub>), охратоксин А (ОТА) и патулин, Т-2-токсин, содержание которых регламентировано в пищевых продуктах в странах Таможенного союза ТР ТС 021/2011<sup>1</sup> и за рубежом [2–8], так и малоизученные – эмерджентные микотоксины (ЭМТ): энниатины, боверицин, монилиформин, фузапролиферин, фузариевая кислота, стеригматоцистин, эмодин, микофеноловая кислота, альтернариол и его монометилловый эфир, тенуазоновая кислота, асперглауцид, тентоксин, которые могут одновременно присутствовать в пищевой продукции и вносить свой токсический вклад в конечный продукт [9–12]. Микотоксины представляют реальную опасность для человека, оказывая канцерогенное, мутагенное, тератогенное и иммунодепрессивное действие, способны провоцировать ряд заболеваний [13].

С позиции безопасности важно изучение загрязненности плесневыми грибами, в том числе продуцентами ЭМТ, пищевых продуктов раститель-

ного происхождения, широко представленных в рационах населения, в частности чая. По данным маркетинговых исследований, проведенных в 2003 и 2018 г., чай ежедневно потребляли 82–83 % респондентов [14, 15]. Большое разнообразие видов чая, представленных на потребительском рынке, нередко приводит к смешению понятий «чая» и «чайный напиток». По ГОСТ 32593-2013<sup>2</sup> «чай» производится из чайного листа растений рода *Camellia* семейства *Theaceae* (*Camellia sp.*) и не содержит других компонентов; «чай с добавками» должен содержать не менее 50 % чая, а также включать другие компоненты; «чайный напиток» изготавливается из растительного сырья с возможным добавлением чая не более 50 % (масс.) и других компонентов, этому определению соответствуют также травяные чаи. Чайный лист, прошедший первичные стадии переработки, включая стадию сушки, определяется как полуфабрикат.

Увеличение темпа жизни сдвигает приоритеты выбора от листовых форм чая в сторону пакетированных: так, по данным анализа рынка в 2016 г. их доля от объема потребления составляла около 63 % [18]. Наблюдаются изменения предпочтений отдельных групп потребителей, особенно в зрелом и пожилом возрасте, в пользу выбора зеленого или фруктово-травяного чая: по данным на 2016 г. доля зеленого чая на рынке составляла 23 % [15], фруктово-травяных чаев – 3,5–5,0 % и оценивалась как растущий сегмент рынка [15–16].

У подавляющего большинства населения чай ассоциируется с понятиями пользы, здоровья и безопасности, что обусловлено как термической обработкой при приготовлении напитка, так и отсутствием связи с пищевыми отравлениями. В РФ для чая и чайной продукции установлены микробиологические показатели безопасности в соответствии с ТР ТС 021/2011, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Микробиологические показатели безопасности чая и чайной продукции в соответствии с требованиями ТР ТС 021/2011

Вид продукта	КМАФАнМ	Плесени	Дрожжи	<i>B. cereus</i>	БГКП (количественно)	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	Патогенные, в том числе сальмонеллы
	КОЕ/г, не более				Масса продукта, г, в которой не допускаются			
Чай	–	10 <sup>3</sup>	–	–	–	–	–	–
Смеси сухого растительного сырья для приготовления горячих безалкогольных напитков	5 · 10 <sup>5</sup>	100	100	–	1	–	–	25
БАД к пище – смеси высушенных лекарственных растений (чай)	5 · 10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup>	100	–	0,01	0,1	–	10
БАД-чай (детские сухие)	5 · 10 <sup>3</sup>	50	50	200	0,1	1	1	25
– Травяные инстантные чаи (на растительной основе) для беременных и кормящих; – Детский травяной напиток (травяной чай)	5 · 10 <sup>3</sup>	50	50	100	1	–	–	25

<sup>1</sup> О безопасности пищевой продукции: технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_124768](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124768) (дата обращения: 10.11.2018).

<sup>2</sup> ГОСТ 32593-2013. Чай и чайная продукция. Термины и определения [Электронный ресурс]. – URL: [https://standartgost.ru/g/ГОСТ\\_32593-2013](https://standartgost.ru/g/ГОСТ_32593-2013) (дата обращения: 12.11.2018).

В чае и чайной продукции нормируется содержание микотоксина афлатоксина В<sub>1</sub> – не более 0,005 мг/кг, продуцентами которого являются *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. ochraceoroseus*, *A. pseudotamarii*, *A. bombycis*, *A. nomius* [17].

Показатели безопасности, нормируемые в других странах, определяются национальными законодательствами и могут включать один показатель или целый комплекс. Показатели, рекомендуемые Европейской ассоциацией Tea & Herbal Infusions Europe (ТНПЕ, 2018) [18, 19], Американской ассоциацией лекарственных трав (АНРА, 2016) [20] и указанные в рекомендациях Всемирной организации здоровья (ВОЗ, 2007) [21], представлены в табл. 2.

В международном законодательстве отсутствуют единые критерии. Низкая влажность чая предотвращает развитие микробной контаминации, однако несоблюдение условий сбора, переработки, а также перекрестное загрязнение на предприятии-изготовителе может повышать риски загрязнения готовой продукции в особенности травяных чаев.

Исследования микробной загрязненности, представленные в зарубежных источниках, в основном сосредоточены на изучении чаев, прошедших глубокую ферментацию (типа пуэр), доля которых на рынке очень мала. Для чаев массового употребления исследования малочисленны или представлены фрагментарно [22–24]. В Докладе о работе 23-й Сессии Межправительственной группы по чаю (Ханчжоу, КНР, 17–20.05.2018 г.), представленном в Комитете по проблемам сырьевых товаров Продовольственной и сельскохозяйственной Организации Объединенных Наций (FAO), отмечена необходимость активизации научных исследований по тематике природных загрязняющих веществ и выявления причин их присутствие в чае [25].

В настоящее время дискутируется вопрос о микробиологических показателях, установлен-

ных для чая в РФ, и возможности их изменения в целях гармонизации с международными требованиями, рекомендованными ВОЗ. Актуальным в связи с указанным является исследование загрязненности различных видов чая и чайной продукции, реализуемых в странах Таможенного союза, плесневыми грибами – потенциальными продуцентами МТ, в том числе ЭМТ. Представляет интерес оценка существующих микробиологических нормативов в аспекте надежного обеспечения безопасности чая и чайной продукции для населения.

**Целью исследований** было изучение загрязненности различных видов чая и чайной продукции плесневыми грибами – продуцентами микотоксинов, а также определение бактериальной загрязненности для последующего осуществления оценки риска и актуализации гигиенических нормативов, установленных на эти виды продукции.

**Материалы и методы.** Экспериментально исследовали 54 образца, среди которых: нефасованный традиционный чай (*Camellia sp.*) (полуфабрикат) зеленый и черный – 30 образцов из шести чаепроизводящих регионов (Вьетнам, Индия, Индонезия, Кения, Китай, Шри-Ланка); фасованный чай в трех группах: традиционный (*Camellia sp.*) и чай с добавками – по три образца, травяные чаи – 18 образцов (монокомпонентные: суданская роза, кипрей ферментированный, чабрец, мята, ромашка; и мультикомпонентные, включающие: эхинацею, душицу, мяту перечную, крапиву, чабрец, ромашку, шиповник, шалфей, фиалку, солодку, зверобой, донник, девясил, боярышник, бессмертник, пижму, расторопшу, календулу, репешок, листья березы, кипрей ферментированный и др.). Образцы нефасованного чая были предоставлены торгово-оптовыми компаниями, фасованного чая – приобретены в розничных магазинах. До начала микробиологических исследований все образцы хранили невскрытыми при комнатной температуре.

Таблица 2

Микробиологические показатели для чая, травяных напитков и сырья

Вид продукта	Количество аэробных бактерий, КОЕ/г	Дрожжи, КОЕ/г	Плесени, КОЕ/г	<i>Enterobacteriaceae</i> , КОЕ/г	<i>E. coli</i> , КОЕ/г	<i>Salmonella</i> , отсутствие в массе продукта, г
Европейская ассоциация чайных и травяных напитков (ТНПЕ)						
Чай ( <i>C. sinensis</i> )	≤ 10 <sup>7</sup>	≤ 10 <sup>6</sup>	≤ 10 <sup>5</sup>	–	≤ 10 <sup>2</sup>	125
Сырье для травяных чаев (сух.)	≤ 10 <sup>8</sup>	≤ 10 <sup>6</sup>	≤ 10 <sup>6</sup>	–	≤ 10 <sup>4</sup>	125
Травяные чаи (сух.)	≤ 10 <sup>7</sup>	≤ 10 <sup>5</sup>	≤ 10 <sup>5</sup>	–	≤ 10 <sup>3</sup>	125
Напитки из чая ( <i>C. sinensis</i> ) и травяных чаев охлажденные	≤ 10 <sup>4</sup>	≤ 10 <sup>2</sup>	≤ 10 <sup>2</sup>	–	≤ 10 <sup>1</sup>	125
Американская ассоциация лекарственных трав (АНРА)						
Травяные добавки (сырье)	≤ 10 <sup>7</sup>	≤ 10 <sup>5</sup> в сумме		≤ 10 <sup>4</sup>	≤ 10	25
Всемирная организация здоровья (ВОЗ)						
Травяные лекарства, употребляемые после заваривания кипятком	≤ 10 <sup>7</sup>	≤ 10 <sup>4</sup> , в сумме		≤ 10 <sup>3</sup>	10	1
	Не допускается в 1 г <i>Clostridia</i> и <i>Shigella</i>					
Растительные материалы для употребления в пищу	≤ 10 <sup>5</sup>	≤ 10 <sup>3</sup> , в сумме		≤ 10 <sup>3</sup>	10	1
	Не допускается в 1 г <i>Clostridium</i> и <i>Shigella</i>					

Таблица 3

Распределение образцов нефасованного чая по уровням загрязненности плесневыми грибами, полученное при микологическом анализе

Регион происхождения	Число образцов	Содержание плесеней, КОЕ/г		В том числе в диапазоне, КОЕ/г (число образцов)			
		среднее	пределы колебаний	до 500	500–1000	1000–5000	более 5000
Черный чай							
Вьетнам	5	56	18–150	5	–	–	–
Индия	5	1577	173–5850	3	–	1	1
Индонезия	5	2364	110–8250	2	1	1	1
Кения	5	87	11–340	5	–	–	–
Шри-Ланка (Цей- лон)	5	609	20–2750	4	–	1	–
Китай	1	600	600	–	1	–	–
Зеленый чай							
Китай	4	201	28–710	3	1	–	–
В сумме, абс.	30	–	–	22	3	3	2
%	100	–	–	73,3	10	10	6,7

Микологический посев проводили по ГОСТ 10444.12-2013, для таксономической идентификации использовали определители микроскопических грибов [27–29], количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов определяли по ГОСТ 10444.15-94<sup>3</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** Безопасность пищевой продукции для потребителей обеспечивается соблюдением установленных нормативов, а по мере накопления данных о новых факторах опасности и риска или при снижении существующих уровней опасности – их актуализацией. Исследование микробной загрязненности чая и чайной продукции проводили в отношении плесневых грибов, а также бактерий, количество которых в продукции характеризует гигиеническую чистоту производства.

**Определение загрязненности образцов чая плесневыми грибами.** Результаты исследования загрязненности нефасованного чая (*Camellia sp.*) плесневыми грибами по регионам происхождения в 30 образцах представлены в табл. 3.

Как видим, уровни содержания плесневых грибов в исследованных образцах нефасованного чая колебались от 11 до 8250 КОЕ/г в черном и от 28 до 710 КОЕ/г в зеленом чае. Отклонения от норматива были выявлены в 5 (16,7 %) из 26 образцов черного чая. При сопоставлении с регионами происхождения все исследованные образцы чаев из Вьетнама, Кении и Китая, а также четыре образца из Шри-Ланки;

по три из Индонезии и Индии соответствовали установленному показателю, в то же время в образцах из Индии и Индонезии (по два из пяти) и Шри-Ланки (один из пяти) было зафиксировано превышение установленного норматива. Таким образом, основная часть образцов – 83,3 % нефасованного чая (*Camellia sp.*) – отвечала установленному нормативу, и количество плесневых грибов не превышало 10<sup>3</sup> КОЕ/г.

При сопоставлении количества плесеней в образцах, охарактеризованных по фракционному составу чаинок в соответствии с ГОСТ ISO 11286-2014, ГОСТ 32573-2013, ГОСТ 32574-2013<sup>4</sup>, средние данные распределились следующим образом: в крупнолистовых чаях (12 образцов) – 1,6 · 10<sup>2</sup> КОЕ/г, в среднелистовых (8 образцов) – 8,8 · 10<sup>2</sup> КОЕ/г и в мелколистовых (в том числе высевок и чайная пыль) (10 образцов) – 1,7 · 10<sup>3</sup> КОЕ/г, из чего следует, что наиболее загрязненной, с превышением допустимого уровня, оказалась фракция мелколистового чая (в том числе высевок и чайная пыль), используемая для производства гранулированного и паке-тированного чая.

При оценке видового состава плесневых грибов в посевах чая выявлен доминирующий вид – *Aspergillus niger*, что в общем характерно для традиционного чая (*Camellia sp.*) [24].

В образцах фасованного чая результаты микологического посева показали следующее распределение (табл. 4).

<sup>3</sup> ГОСТ 10444.12-2013. Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Методы выявления и подсчета количества дрожжей и плесневых грибов [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200107308> (дата обращения: 08.12.2018); ГОСТ 10444.15-94. Продукты пищевые. Методы определения количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200022648> (дата обращения: 08.12.2018).

<sup>4</sup> ГОСТ ISO 11286-2014. Чай. Классификация по размеру чаинок с помощью гранулометрического анализа [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200112667> (дата обращения: 08.12.2018); ГОСТ 32573-2013. Чай черный. Технические условия [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200109613> (дата обращения: 17.11.2018); ГОСТ 32574-2013. Чай зеленый. Технические условия [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200109881> (дата обращения: 14.11.2018).



Таблица 4

Распределение образцов фасованного чая по уровням загрязненности плесневыми грибами, полученное при микологическом анализе

Вид фасованного чая	Число образцов	Содержание плесеней, КОЕ/г		В том числе в диапазоне, КОЕ/г (число образцов)			
		среднее	пределы колебаний	< 500	500–1000	1000–5000	> 5000
Традиционный (черный и зеленый)	3	$8,6 \cdot 10^2$	180–2200	2	1	–	–
С добавками (черный)	3	$3 \cdot 10^2$	< 5–900	2	1	–	–
Травяной	18	$9,7 \cdot 10^4$	< 5– $10^6$	7	1	–	10

Таблица 5

Распределение образцов нефасованного чая по уровням бактериальной загрязненности, полученное при микробиологическом анализе

Регион	Число образцов	КМАФАнМ, КОЕ/г		В том числе в диапазоне, КОЕ/г (число образцов)			
		среднее	пределы колебаний	$<5 \cdot 10^2$	$>5 \cdot 10^2 - 5 \cdot 10^3$	$>5 \cdot 10^3 - 5 \cdot 10^5$	$>5 \cdot 10^5$
Черный чай							
Вьетнам	5	470	$<1,5 \cdot 10^2 - 1,3 \cdot 10^3$	4	1	—	—
Индия	5	232	$<1,5 \cdot 10^2 - 8 \cdot 10^2$	4	1	—	—
Индонезия	5	13	$<1,5 \cdot 10^2$	5	—	—	—
Кения	5	1530	$2 \cdot 10^2 - 3,3 \cdot 10^3$	2	3	—	—
Шри-Ланка	5	1365	$<1,5 \cdot 10^2 - 6,7 \cdot 10^3$	4	—	1	—
Китай	1	600	600	—	1	—	—
Зеленый чай							
Китай	4	98	$<1,5 \cdot 10^2 - 2,5 \cdot 10^2$	4	—	—	—
В сумме, абс.	30	—	—	24	5	1	0
%	100	—	—	76,7	20	3,3	0

Таблица 6

Распределение образцов фасованного чая по уровням бактериальной загрязненности, полученное при микробиологическом анализе

Вид фасованного чая	Число образцов	КМАФАнМ, КОЕ/г		В том числе в диапазоне, КОЕ/г (число образцов)			
		среднее	пределы колебаний	< $5 \cdot 10^2$	> $5 \cdot 10^2$ – $5 \cdot 10^3$	> $5 \cdot 10^3$ – $5 \cdot 10^5$	> $5 \cdot 10^5$
Традиционный	3	77	< $1,5 \cdot 10^2$ – $1,8 \cdot 10^2$	3	–	–	–
С добавками	3	$1,6 \cdot 10^4$	< $1,5 \cdot 10^2$ – $5 \cdot 10^4$	2	–	1	–
Травяной	18	$1,3 \cdot 10^7$	$4,7 \cdot 10^3$ – $2 \cdot 10^8$	–	1	4	13

Все исследованные образцы фасованного традиционного чая (*Camellia sp.*), в том числе чая с добавками, соответствовали микробиологическому нормативу – количество плесеней не превышало  $10^3$  КОЕ/г. Среди травяных чаев только 8 (44,4 %) из 18 отвечали установленному требованию, в остальных 10 образцах количество плесеней превышало  $5 \cdot 10^3$  и доходило до  $10^6$  КОЕ/г. При этом видовая идентификация во всех образцах травяного чая показала присутствие грибов более чем из пяти родов, включая *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*, *Alternaria sp.*, *Fusarium sp.*, *Cladosporium sp.* и др., отдельные виды которых являются токсинпродуцирующими. Следует отметить, что такое разнообразие характерно для микофлоры дикорастущих луговых трав [29]. Результаты проведенного нами предварительного анализа токсинообразования в условиях *in vitro* плесневых контаминантов, выделенных из некоторых исследованных образцов травяных чаев, показали их способность к синтезу фу-

монизина В<sub>2</sub>. Обнаружение фумонизина В<sub>1</sub> в травяных чаях и лекарственных растениях отмечалось в Турции [30]. Расширенные результаты по токсинообразованию выделенных штаммов грибов будут получены в последующих исследованиях.

**Определение бактериальной загрязненности чая.** В природных ареалах антагонистами плесневых грибов являются спорообразующие бактерии, и их соотношение может определять микробную загрязненность растительного сырья. При микологическом анализе травяных чаев был обнаружен активный рост бактерий, несмотря на содержание антибиотика в питательной среде при микологическом анализе. Для оценки гигиенического состояния различных видов чая анализировали их бактериальную загрязненность, полученные результаты для нефасованного чая представлены в табл. 5, для фасованного – в табл. 6.

В основной части образцов традиционного нефасованного чая – в 29 (96,7 %) образцах из 30, как черного, так и зеленого, – общее количество бакте-

рий было в диапазоне от  $<1,5 \cdot 10^2$  до  $5 \cdot 10^3$  КОЕ/г и лишь в одном (3,3 %) образце из Шри-Ланки достигало  $6,7 \cdot 10^3$  КОЕ/г.

Как видим, почти во всех исследованных образцах фасованного традиционного чая (*Camellia sp.*) – в 5 из 6 (83,3 %), в том числе в двух образцах чая с добавками – количество бактерий было низким и не превышало  $5 \cdot 10^2$  КОЕ/г, за исключением одного образца чая с добавками, где составило  $5 \cdot 10^4$  КОЕ/г.

Среди травяных чаев только в 5 образцах из 18 (27,8 %) общее количество бактерий было в диапазоне  $5 \cdot 10^2$  –  $5 \cdot 10^5$  КОЕ/г, в подавляющем же большинстве, в 13 из 18 (72,2 %), было выявлено превышение уровня  $5 \cdot 10^5$  КОЕ/г, оно даже достигало  $2 \cdot 10^8$  КОЕ/г (листья кипрея ферментированные). Обращает на себя внимание, что не соответствующими микробиологическому нормативу по плесеням – «грязными» – в этой же группе чая были 10 образцов (55,5 %), а из восьми «чистых» в четырех содержание бактерий варьировалось от  $7 \cdot 10^5$  до  $2 \cdot 10^8$  КОЕ/г. Также отмечено, что в пяти образцах травяных чаев, содержащих листья кипрея ферментированные, обнаружена повышенная бактериальная контаминация – в среднем  $4 \cdot 10^7$  КОЕ/г, что, по-видимому, обусловлено условиями ферментации, благоприятными для развития спорообразующих бактерий, которые вследствие антагонистической активности способны подавлять плесневые грибы.

Полученные результаты свидетельствуют, что установленный ТР ТС 021/2011 микробиологический норматив для чая не обеспечивает бактериальной чистоты травяных чаев, а общее количество обнаруживаемых бактерий превышает нормативы, установленные для продукции, содержащей растительное сырье (см. табл. 1), а также нормативы для общего количества бактерий, рекомендованные ВОЗ и ассоциациями ТНПЕ, АНРА (см. табл. 2).

Бактериальная контаминация во всех исследованных образцах чая, обуславливающая высокие уровни, была вызвана спорообразующими бактериями *Bacillus sp.*

**Определение микробной загрязненности чая после термической обработки.** Для оценки безопасности чая в готовом к употреблению виде представляет важность исследование воздействия термической обработки чая в процессе заваривания на микробную загрязненность плесневыми грибами и бактериями. Для этого шесть образцов чая с разными уровнями микробной контаминации (по три из групп традиционного нефасованного и травяного чая), заливали кипятком (в соотношении 10 г чая и 90 мл воды), выдерживали 10 минут, что соответствовало условиям заваривания чая, после охлаждали и проводили посев настоя, результаты в пересчете на сухой чай представлены в табл. 7.

Как следует из полученных результатов, термическая обработка значительно снижает количество плесеней во всех образцах чая с исходного уровня  $>10^2$  –  $10^6$  КОЕ/г до уровня чувствительности

Таблица 7

Результаты сравнительного анализа содержания плесневых грибов и бактерий в посевах до и после термической обработки образцов традиционного и травяного чаев

Образец	Плесневые грибы, КОЕ/г		КМАФАнМ, КОЕ/г	
	исходный чай	после заваривания	исходный чай	после заваривания
<i>Традиционный (нефасованный) чай</i>				
1	$5,8 \cdot 10^3$	$< 5$	$8 \cdot 10^2$	$< 1,5 \cdot 10^2$
2	$8,2 \cdot 10^3$	20	$< 1,5 \cdot 10^2$	$< 1,5 \cdot 10^2$
3	$6 \cdot 10^2$	$< 5$	$1,3 \cdot 10^3$	$< 1,5 \cdot 10^2$
<i>Травяной (фасованный) чай</i>				
4	Менее 5	$< 5$	$2 \cdot 10^8$	$6,1 \cdot 10^4$
5	$10^6$	$< 5$	$5 \cdot 10^6$	$2,7 \cdot 10^5$
6	$2,2 \cdot 10^4$	$< 5$	$9 \cdot 10^6$	$4 \cdot 10^6$

метода –  $< 5$  КОЕ/г. Однако такого снижения не наблюдалось в отношении бактерий: во всех трех образцах традиционного чая их количество снизилось независимо от исходного до уровня чувствительности метода – менее  $1,5 \cdot 10^2$  КОЕ/г, в то время как в травяных чаях наибольшее снижение – более чем в 3000 раз – было в образце № 4, в 18 раз – в образце № 5, и лишь в 2,25 раза – в образце № 6, причем конечный уровень во всех образцах остался достаточно высоким – от  $6,1 \cdot 10^4$  до  $4 \cdot 10^6$  КОЕ/г (в пересчете на сухой чай). Различия в степени ингибирования при термообработке, по-видимому, обусловлены превалированием спорных – термоустойчивых – форм бактерий над вегетативными.

**Выводы.** Анализ микробиологического состояния различных видов чая (*Camellia sp.*): черного и зеленого (нефасованного и фасованного), в том числе чая с добавками, в большинстве образцов показал соответствие установленному в ТР ТС 021/2011 микробиологическому нормативу – в 83,3 % образцов нефасованного чая (полуфабрикат) количество плесеней не превышало нормы. Все образцы фасованного чая, в том числе с добавками, содержали менее  $10^3$  КОЕ/г. Выявлены различия в количестве плесеней в образцах с разным фракционным составом чая (в среднем КОЕ/г): в крупнолистовых и среднелистовых – менее  $10^3$ , в мелколистовых (включая фракцию чайной пыли) –  $1,7 \cdot 10^3$ . Доминирующим видом плесневых грибов в чае (*Camellia sp.*) был *Aspergillus niger*. После заваривания традиционного чая (*Camellia sp.*) количество плесеней и бактерий в готовом напитке снижалось с исходного  $10^{2-3}$  КОЕ/г до уровня ниже чувствительности метода, что дополнительно повышает безопасность чая при употреблении. Сопоставление нормативов на чай в странах Таможенного союза с нормативами, рекомендованными для чая (*C. sinensis*) ассоциацией ТНПЕ, показывает более строгие требования к содержанию плесеней в ТР ТС 021/2011, но при этом комплекс микробиологических

показателей в ТНПЕ включает еще четыре группы микроорганизмов.

Среди травяных чаев зафиксирована наибольшая частота обнаружения высоких уровней микробного загрязнения как по содержанию плесневых грибов, так и по содержанию бактерий. В 55,5 % образцов количество плесневых грибов было более  $10^{4-6}$  КОЕ/г, что превышало микробиологический норматив, а в 72,2 % общее количество бактерий было выше  $10^{5-8}$  КОЕ/г. Причем в 62,5 % образцов травяных чаев, удовлетворяющих установленному нормативу по содержанию плесеней, количество бактерий превышало  $5 \cdot 10^5$  КОЕ/г. После заваривания травяных чаев содержание плесеней снижалось с исходного  $10^{4-6}$  КОЕ/г до уровня ниже чувствительности метода, а количество бактерий с более  $10^{6-8}$  КОЕ/г до более  $10^{4-6}$  КОЕ/г, оставаясь при этом на высоком уровне, то есть заваривание не обеспечивает микробиологической безопасности травяного чая, в отличие от традиционного (*Camellia sp.*).

Полученные результаты гигиенического состояния травяных чаев наглядно показывают, что применение к травяным чаям существующего микробиологического норматива для чая не обеспечивает их бактериальной чистоты. Высокое содержание бактерий – до  $2 \cdot 10^8$  КОЕ/г – превышает как показатель КМАФАнМ, в нормативах, установленных в ТР ТС 021/2011, для всех видов продукции, включающих травяное сырье (см. табл. 1), так и количество бактерий, рекомендованное ВОЗ и ассоциациями ТНПЕ и АНРА (см. табл. 2). С целью повышения

безопасности для потребителей целесообразно ввести уточнения для показателя «Чай», заменив на «Чай (*Camellia sp.*)», выделить «Травяной чай» в отдельный вид пищевого продукта, отличный от «Чай (*Camellia sp.*)», и конкретизировать группу продукции, к которой он может быть отнесен, с учетом расширения нормируемых показателей.

Выявленное в травяных чаях большое разнообразие микроскопических грибов: *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*, *Alternaria sp.*, *Fusarium sp.*, *Cladosporium sp.*, отдельные виды которых являются токсинпродуцирующими, позволяет предположить присутствие микотоксинов, синтезируемых этими видами. Для получения наиболее полной характеристики образцов чая необходим анализ на наличие в них микотоксинов, проводимый методом мультidetекции с расширенным спектром микотоксинов, в том числе эмерджентных. При оценке безопасности чая и чайной продукции целесообразно учитывать весь комплекс данных по микробиологическим и микотоксикологическим исследованиям.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-16-00077) «Эмерджентные микотоксины в пищевых продуктах растительного происхождения: разработка методов анализа, изучение контаминации, видовая характеристика микромицетов-продуцентов, разработка гигиенических нормативов».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Bennet J.W., Klich M. Mycotoxins // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16. – P. 497–516.
2. COMMISSION REGULATION (EC) No 1881/2006 of 19.12.2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs // OJ. – 20.12.2006. – L 364. – P. 5.
3. COMMISSION REGULATION (EU) No 165/2010 of 26.02.2010 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards aflatoxins // OJ. – 27.02.2010. – L 50. – P. 8.
4. Commission Regulation (EU) No 1058/2012 of 12.11.2012 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels for aflatoxins in dried figs Text with EEA relevance // OJ. – 13.11.2012. – L 313. – P. 14–15.
5. Commission Regulation (EU) No 105/2010 of 05.02.2010 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards ochratoxin A. // OJ. – 2010. – L 35. – P. 7.
6. Commission Regulation (EU) 2015/1137 of 13.07.2015 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards the maximum level of Ochratoxin A in Capsicum spp. spices (Text with EEA relevance) // OJ. – 14.7.2015. – L 185. – P. 11–12.
7. Commission Recommendation 2013/165/EU of 27.03.2013 on the presence of T-2 and HT-2 toxin in cereals and cereal products Text with EEA relevance // OJ. – 03.04.2013. – L 91. – P. 12–15.
8. Commission Regulation (EC) No 1126/2007 of 28.09.2007 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards Fusarium toxins in maize and maize products (Text with EEA relevance) // OJ. – 29.09.2007. – L 255. – P. 14–17.
9. Sedova I., Kiseleva M., Tutelyan V. Mycotoxins in Tea: Occurrence, Methods of Determination and Risk Evaluation // Toxins. – 2018. – Vol. 10. – P. 444. DOI: 10.3390/toxins10110444
10. A Review of Current Methods for Analysis of Mycotoxins in Herbal Medicines / L. Zhang, X.-W. Dou, C. Zhang, A.F. Logrieco, M.-H. Yang // Toxins. – 2018. – Vol. 10. – P. 65.
11. Jestoi M. Emerging fusarium-mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin: a review // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. – 2008. – Vol. 48, № 1. – P. 21–49. DOI: 10.1080/10408390601062021
12. Co-Occurrence of Regulated, Masked and Emerging Mycotoxins and Secondary Metabolites in Finished Feed and Maize – An Extensive Survey / P. Kovalsky, G. Kos, K. Nahrer [et al.] // Toxins. – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. 363. DOI: 10.3390/toxins8120363
13. Wu F., Groopman J.D., Pestka J.J. Public health impacts of foodborne mycotoxins // Annu. Rev. Food Sci. Technol. – 2014. – № 5. – P. 351–372.

14. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Мартинчик А.Э. Потребление чая и кофе населением России // Вопросы питания. – 2005. – № 3. – С. 42–46. – (Гигиена питания).
15. Маркетинговое исследование потребителей чая. Агентство маркетинговых исследований FDFgroup. [Электронный ресурс]. – URL: <http://fdfgroup.ru/poleznaya-informatsiya/gotovye-issledovaniya/marketingovoe-issledovanie-potrebitelchaya/> (дата обращения: 14.11.2018).
16. Чайный рынок России: новые возможности в условиях New Normal. [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.retail-loyalty.org/journal\\_retail\\_loyalty/read\\_online/art197823/](https://www.retail-loyalty.org/journal_retail_loyalty/read_online/art197823/) (дата обращения: 14.11.2018).
17. The Aspergillus Website [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.aspergillus.org.uk/metabolites?title=aflatoxin&field\\_trivial\\_name\\_value=&field\\_molecular\\_weight\\_value=&field\\_produced\\_by\\_value=](https://www.aspergillus.org.uk/metabolites?title=aflatoxin&field_trivial_name_value=&field_molecular_weight_value=&field_produced_by_value=) (дата обращения: 14.11.2018).
18. Tea & Herbal Infusions Europe (THIE). Compendium of Guidelines for Tea (*Camellia sinensis*) [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/Tea/2018-08-20\\_Compendium\\_of\\_Guidelines\\_for\\_Tea\\_ISSUE\\_5.pdf](http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/Tea/2018-08-20_Compendium_of_Guidelines_for_Tea_ISSUE_5.pdf) (дата обращения: 14.11.2018).
19. Tea & Herbal Infusions Europe (THIE). Compendium of Guidelines for Herbal and Fruit Infusions [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2018/2018-07-17\\_Compendium\\_of\\_Guidelines\\_for\\_Herbal\\_Infusions\\_-\\_ISSUE\\_6.pdf](http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2018/2018-07-17_Compendium_of_Guidelines_for_Herbal_Infusions_-_ISSUE_6.pdf) (дата обращения: 14.11.2018).
20. American Herbal Product Association (AHPA). Recommended microbial limits for botanical ingredients (in colony-forming units (CFU) /g). – 2016 [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.ahpa.org/Portals/0/PDFs/Politics/14\\_0206\\_AHPA\\_micro\\_limits\\_comparisons.pdf](http://www.ahpa.org/Portals/0/PDFs/Politics/14_0206_AHPA_micro_limits_comparisons.pdf) (дата обращения: 14.11.2018).
21. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. 1. Medicine, Herbal – standards. 2. Quality control. 3. Drug contamination. 4. Chemistry, Analytical. 5. Guidelines. I. World Health Organization. – 118 p. [Электронный ресурс]. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf> (дата обращения: 14.11.2018).
22. The Microbiome and Metabolites in Fermented Pu-erh Tea as Revealed by High-Throughput Sequencing and Quantitative Multiplex Metabolite Analysis / Y. Zhang, I. Skaar, M. Sulyok, X. Liu, M. Rao, J.W. Taylor // PLoS ONE. – 2016. – № 11. – P. e0157847.
23. Identification and quantification of fungi and mycotoxins from Pu-erh tea / D. Haas, B. Pfeifer, C. Reiterich, R. Partenheimer, B. Reck, W. Buzina // Int. J. Food Microbiol. – 2013. – Vol. 166. – P. 316–322.
24. Comparative assessment of the quality of commercial black and green tea using microbiology analyses / F. Carraturo, O. De Castro, J. Troisi, A. De Luca, A. Masucci, P. Cennamo, M. Trifuoggi, F. Aliberti, M. Guida // BMC Microbiol. – 2018. – Vol. 18. – P. 4.
25. CCP 18/INF/13 (CCP: TE 18/Report). Доклад о работе двадцать третьей сессии Межправительственной группы по чаю (Ханчжоу, Китайская Народная Республика, 17–20 мая 2018 года) [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/bodies/CCP\\_72/CCP72\\_INF/MX217\\_INF\\_13/MX217\\_CCP\\_18\\_INF\\_13\\_ru.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/bodies/CCP_72/CCP72_INF/MX217_INF_13/MX217_CCP_18_INF_13_ru.pdf) (дата обращения: 14.11.2018).
26. Билай В.И., Курбацкая З.А. Определитель токсинообразующих микромицетов. – Киев: Наук. думка, 1990. – 236 с.
27. Саттон Д.А. Фотергилл А.В., Ринальди М.Г. Определитель патогенных и условно патогенных грибов / пер. с англ. К.Л. Тарасова и Ю.Н. Ковалева; под ред. И.Р. Дорожкиной. – М.: Мир, 2001. – Т. XVI. – 468 с.
28. Исаева В.С., Раттель Н.Н., Волкова Т.Н. Краткий атлас посторонних микроорганизмов в пивоваренном производстве. – М., 1997. – 95 с.
29. Буркин А.А., Кононенко Г.П. Контаминация микотоксинами луговых трав в европейской части России // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50, № 4. – С. 503–512. DOI: 10.15389/agrobiology.2015.4.503rus
30. Omurtag G.Z., Yazicioğlu D. Determination of fumonisins B1 and B2 in herbal tea and medicinal plants in Turkey by high-performance liquid chromatography // J. Food Prot. – 2004. – Vol. 67, № 8. – P. 1782–1786.

*Изучение загрязненности чая и чайных травяных напитков плесневыми грибами – потенциальными продуцентами микотоксинов – первый шаг к оценке риска (сообщение 1) / Минаева Л.П., Алёшкина А.И., Маркова Ю.М., Полянина А.С., Пичугина Т.В., Быкова И.Б., Стеценко В.В., Ефимочкина Н.Р., Шевелева С.А. // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 93–102. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.10*

UDC 579.672, 579.674, 579.678  
DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.10.eng



## STUDYING THE CONTAMINATION OF TEA AND HERBAL INFUSIONS WITH MOLD FUNGI AS POTENTIAL MYCOTOXIN PRODUCERS: THE FIRST STEP TO RISK ASSESSMENT (MESSAGE 1)

**L.P. Minaeva, A.I. Aleshkina, Y.M. Markova, A.S. Polyanina, T.V. Pichugina,  
I.B. Bykova, V.V. Stetsenko, N.R. Efimochkina, S.A. Sheveleva**

Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ust`inskiy pr., Moscow, 109240,  
Russian Federation

*We analyzed microbe contamination of 54 tea samples (Camellia sp.), black and green one, including those with various additives, and tea infusions, including herbal ones. Tea that was not packed (semi-finished product) came from the following regions: India, Indonesia, Sri-Lanka, Vietnam, Kenya, China; packed tea was bought in retail outlets in the RF. Overall, 83.3 % samples of unpacked tea conformed to microbiological standards as per mold fungi; 16.7 % samples that didn't conform to them contained mold fungi in quantities equal to  $1.3\text{--}8.2 \cdot 10^3$  CFU/g. We detected discrepancies in quantities of mold fungi in samples with different fraction structure of tea (in average CFU/g): large-leaved tea contained  $2.3 \cdot 10^2$  CFU/g; middle-leaved,  $7.4 \cdot 10^2$ ; small-leaved (including tea dust),  $1.7 \cdot 10^3$ . All packed tea samples (Camellia sp.), including those with additives, conformed to the requirements fixed by the existing standards. Aspergillus niger mold fungi prevailed in examined tea (Camellia sp.). We revealed substantial microbe contamination in herbal teas; 55 % samples didn't conform to the existing standards and contained more than  $10^{4-6}$  CFU/g of mold fungi. Besides, 72.2 % of these samples contained more than  $10^{5-8}$  CFU/g of bacteria; 62.5 % samples of herbal teas that conformed to the standards were contaminated with great quantities of bacteria equal to  $8 \cdot 10^5 - 2 \cdot 10^8$  CFU/g. We detected Aspergillus, Penicillium, Alternaria, Fusarium in herbal teas microflora; they were producers of hazardous mycotoxins, including emergent ones, and it could potentially cause contamination of herbal teas with mycotoxins. These data will be applied in future to identify hazards caused by mycotoxic fungi in tea and tea infusions as well as to update existing standards.*

**Key words:** tea, Camellia sp., herbal tea, mold fungi, producers of mycotoxins, producers of emergent mycotoxins, mycotoxins, microbe contamination, bacteria.

### References

1. Bennet, J.W.; Klich, M. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003, no. 16, pp. 497–516 [CrossRef].
2. COMMISSION REGULATION (EC) No 1881/2006 of 19.12.2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *OJ*, L 364, 20.12.2006, 5 p.
3. COMMISSION REGULATION (EU) No 165/2010 of 26.02.2010 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards aflatoxins. *OJ*, 27.2.2010, L 50, 8 p.
4. Commission Regulation (EU) No 1058/2012 of 12.11.2012 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels for aflatoxins in dried figs Text with EEA relevance. *OJ*, 13.11.2012, L 313, pp. 14–15.

© Minaeva L.P., Aleshkina A.I., Markova Y.M., Polyanina A.S., Pichugina T.V., Bykova I.B., Stetsenko V.V., Efimochkina N.R., Sheveleva S.A., 2019

**Liudmila P. Minaeva** – Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory for biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: liuminaeva-ion@mail.ru; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1853-5735>).

**Anastasiya I. Aleshkina** – Junior research worker at the Laboratory of biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: ninecatlives@yandex.ru; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5010-2038>).

**Yulia M. Markova** – Candidate of Biological sciences, Research worker at the Laboratory for biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: yulia.markova.ion@gmail.com; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2631-6412>).

**Anna S. Polyanina** – Research assistant at the Laboratory for biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: polyanina.anna.sergeevna@gmail.com; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-7716>).

**Tatiana V. Pichugina** – Candidate of Technical Sciences, Researcher at the Laboratory for biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: bbtvp@ion.ru; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4632-7119>).

**Irina B. Bykova** – Researcher at the Laboratory for biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: bikova@ion.ru; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7288-312X>).

**Valentina V. Stetsenko** – Junior researcher at the Laboratory for biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: stetsenko\_valentina1992@mail.ru; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-171X>).

**Natalia R. Efimochkina** – Doctor of Biological Sciences, Leading researcher at the Laboratory for biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: karlikanova@ion.ru; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9071-0326>).

**Svetlana A. Sheveleva** – Doctor of Biological Sciences, head of the Laboratory for biological safety and nutrimicrobiom analysis (e-mail: sheveleva@ion.ru; tel. 8 (495) 698-53-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>).

5. COMMISSION REGULATION (EU) No 105/2010 of 05.02.2010 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards ochratoxin A. *OJ*, 2010, L 35, 7 p.
6. Commission Regulation (EU) 2015/1137 of 13.07.2015 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards the maximum level of Ochratoxin A in Capsicum spp. spices (Text with EEA relevance). *OJ*, 14.07.2015, L 185, pp. 11–12.
7. Commission Recommendation 2013/165/EU of 27.03.2013 on the presence of T-2 and HT-2 toxin in cereals and cereal products Text with EEA relevance. *OJ*, 03.04.2013, L 91, pp. 12–15.
8. Commission Regulation (EC) No 1126/2007 of 28.09.2007 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards Fusarium toxins in maize and maize products (Text with EEA relevance) *OJ*, 29.09.2007, L 255, pp. 14–17.
9. Sedova I., Kiseleva M., Tutelyan V. Mycotoxins in Tea: Occurrence, Methods of Determination and Risk Evaluation. *Toxins*, 2018, no. 10, 444 p. DOI: 10.3390/toxins10110444 [CrossRef] [PubMed] (in Russian).
10. Zhang L., Dou X.W., Zhang C., Logrieco A.F., Yang M.H. A Review of Current Methods for Analysis of Mycotoxins in Herbal Medicines. *Toxins*, 2018, no. 10, 65 p. [CrossRef] [PubMed].
11. Jestoi M. Emerging fusarium-mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2008, vol. 48, no. 1, pp. 21–49. DOI: 10.1080/10408390601062021
12. Kovalsky P., Kos G., Nahrer K. [et al.]. Co-Occurrence of Regulated, Masked and Emerging Mycotoxins and Secondary Metabolites in Finished Feed and Maize – An Extensive Survey. *Toxins*, 2016, vol. 12, no. 8, 363 p. DOI: 10.3390/toxins8120363
13. Wu F., Groopman J.D., Pestka J.J. Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2014, no. 5, pp. 351–372 [CrossRef] [PubMed].
14. Martinchik A.N., Baturin A.K., Martinchik A.E. Potrebienie chaya i kofe naseleniem Rossii [Tea and coffee consumption by the population of Russia]. *Voprosy pitaniya*, 2005, no 3, pp. 42–46 (in Russian).
15. Marketing research of tea consumers. Marketing research agency FDFgroup. Available at: <http://fdgroup.ru/poleznaya-informatsiya/gotovye-issledovaniya/marketingovoe-issledovanie-potrebitelchey-chaya/> (14.11.2018).
16. Tea market of Russia: new opportunities in conditions New Normal. Available at: [https://www.retail-loyalty.org/journal\\_retail\\_loyalty/read\\_online/art197823/](https://www.retail-loyalty.org/journal_retail_loyalty/read_online/art197823/) (14.11.2018) (in Russian).
17. The Aspergillus Website. Available at: [https://www.aspergillus.org.uk/metabolites?title=aflatoxin&field\\_trivial\\_name\\_value=&field\\_molecular\\_weight\\_value=&field\\_produced\\_by\\_value](https://www.aspergillus.org.uk/metabolites?title=aflatoxin&field_trivial_name_value=&field_molecular_weight_value=&field_produced_by_value) (14.11.2018).
18. Tea & Herbal Infusions Europe (THIE). Compendium of Guidelines for Tea (*Camellia sinensis*). Available at: [http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/Tea/2018-08-20\\_Compendium\\_of\\_Guidelines\\_for\\_Tea\\_ISSUE\\_5.pdf](http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/Tea/2018-08-20_Compendium_of_Guidelines_for_Tea_ISSUE_5.pdf) (14.11.2018).
19. Tea & Herbal Infusions Europe (THIE). Compendium of Guidelines for Herbal and Fruit Infusions. Available at: [http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2018/2018-07-17\\_Compendium\\_of\\_Guidelines\\_for\\_Herbal\\_Infusions\\_-\\_ISSUE\\_6.pdf](http://www.thie-online.eu/fileadmin/inhalte/Publications/HFI/2018/2018-07-17_Compendium_of_Guidelines_for_Herbal_Infusions_-_ISSUE_6.pdf) (14.11.2018).
20. American Herbal Product Association (AHPA). Recommended microbial limits for botanical ingredients (in colony-forming units (CFU)/g). 2016. Available at: [http://www.ahpa.org/Portals/0/PDFs/Policies/14\\_0206\\_AHPA\\_micro\\_limits\\_comparisons.pdf](http://www.ahpa.org/Portals/0/PDFs/Policies/14_0206_AHPA_micro_limits_comparisons.pdf) (14.11.2018).
21. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. 1. Medicine, Herbal - standards. 2. Quality control. 3. Drug contamination. 4. Chemistry, Analytical. 5. Guidelines. I. World Health Organization, 118 p. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf> (14.11.2018).
22. Zhang Y., Skaar I., Sulyok M., Liu X., Rao M., Taylor J.W. The Microbiome and Metabolites in Fermented Pu-erh Tea as Revealed by High-Throughput Sequencing and Quantitative Multiplex Metabolite Analysis. *PLoS ONE*, 2016, no. 11, e0157847 [CrossRef] [PubMed].
23. Haas D., Pfeifer B., Reiterich C., Partenheimer R., Reck B., Buzina W. Identification and quantification of fungi and mycotoxins from Pu-erh tea. *International Journal of Food Microbiology*, 2013, no. 166, pp. 316–322 [CrossRef] [PubMed].
24. Carraturo F., De Castro O., Troisi J., De Luca A., Masucci A., Cennamo P., Trifuoggi M., Aliberti F. Comparative assessment of the quality of commercial black and green tea using microbiology analyses. *BMC Microbiology*, 2018, no. 18, 4 p. [CrossRef] [PubMed].
25. CCP 18/INF/13 (CCP: TE 18/Report) Report of the Twenty-Third Session of the Intergovernmental Group on Tea (Hangzhou, the People's Republic of China, 17-20 May 2018). Available at: [http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/bodies/CCP\\_72/CCP72\\_INF/MX217\\_INF\\_13/MX217\\_CCP\\_18\\_INF\\_13\\_en.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/bodies/CCP_72/CCP72_INF/MX217_INF_13/MX217_CCP_18_INF_13_en.pdf) (14.11.2018) (in Russian).
26. Bilay V.I., Kurbatskaya Z.A. The manual for Identification toxin-producing micromycetes. Kiyev, Naukova dumka Publ., 1990, 236 p. (in Russian).
27. Sutton D.A., Fothergill A.W., Rinaldi M.G.; Trans. from Engl. K.L. Tarasova K.L., Kovaleva Yu.N. Edited by Dorozhkovoy I.R. Guide to Clinically Significant Fungi. Moscow, Mir Publ., 200, vol. XVI, 468 p. (in Russian).
28. Isayeva V.S., Rattel N.N., Volkova T.N. Kratkii atlas postoronnikh mikroorganizmov v pivovarennom proizvodstve [Summary Atlas of Foreign Microorganisms in the Brewing Industry]. Moscow, 1997, 95 p. (in Russian).
29. Burkin A.A., Kononenko G.P. Mycotoxin contamination of meadow grasses in European Russia. *Agricultural Biology*, 2015, vol. 50, no. 4, pp. 503–512. DOI: 10.15389/agrobiology.2015.4.503eng (in Russian).
30. Omurtag G.Z., Yazicioğlu D. Determination of fumonisins B1 and B2 in herbal tea and medicinal plants in Turkey by high-performance liquid chromatography. *Journal of Food Protection*, 2004, vol. 67, no. 8, pp. 1782–1786.

Minaeva L.P., Aleshkina A.I., Markova Y.M., Polyamina A.S., Pichugina T.V., Bykova I.B., Stetsenko V.V., Efimochkina N.R., Sheveleva S.A. Studying the contamination of tea and herbal infusions with mold fungi as potential mycotoxin producers: the first step to risk assessment (message 1). *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 93–102. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.10.eng

Получена: 06.12.2018

Принята: 19.01.2019

Опубликована: 30.03.2019

# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 547.853: 615.225: 616.13  
DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.11

Читать  
онлайн



## ПРО/АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОЙ СУБСТАНЦИИ PIR-10 (ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИМИДИНА) В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО СМОДЕЛИРОВАННОЙ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

**А.В. Воронков, Н.Б. Шабанова**

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

*Проведено исследование, посвященное оценке антиоксидантной активности нового производного пириимидина – PIR-10 как фактора риска развития нарушений церебральной гемодинамики в условиях экспериментально смоделированной фокальной ишемии головного мозга крыс. Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Вистар массой 220–240 г. 40 особей были разделены на четыре равные группы (n = 10). Первая группа – ложнооперированные животные, вторая группа – крысы негативного контроля; обе получали взвесь воды очищенной с твином-80 в эквивалентном объеме. Третья группа представлена крысами, которые получали препарат сравнения – мексидол (50 мг/кг). Четвертой группе вводили экспериментальную субстанцию под лабораторным шифром PIR-10 (50 мг/кг). Все исследуемые объекты вводились внутрибрюшинно сразу после операции и в течение трех суток. Локальную ишемию головного мозга воспроизводили путем коагуляции левой среднемозговой артерии. Все манипуляции над животными проводились под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). В результате проведенного исследования выяснено, что на фоне данной патологии возрастает количество продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА)) при снижении ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ) (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза). Применение мексидола (50 мг/кг) позволило скорректировать данные нарушения за счет повышения активности антиоксидантной системы и снижения продуктов перекисного окисления липидов. Введение экспериментального соединения PIR-10 также позволило снизить количество ДК и МДА, при этом не влияя на систему АОЗ. Таким образом, основываясь на результатах исследования, можно предположить, что соединение PIR-10 является перспективным объектом для дальнейшего изучения с целью создания средства, обладающего антиоксидантными свойствами и позволяющего минимизировать эпидемиологические риски, связанные с цереброваскулярной патологией.*

**Ключевые слова:** крысы, церебральная ишемия, фокальная ишемия головного мозга, антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление, мексидол, производные пириимидина.

В развитии поражений головного мозга ишемического генеза особую роль играет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и резкий рост интенсивности свободнорадикального окисления с возрастанием антиоксидантной защиты и последующей ее декомпенсацией [1–4]. Нарушение про/антиоксидантного равновесия повышает риск развития и усугубляет течение церебральной ишемии, благодаря гиперпродукции свободных радикалов ухудшается метаболизм глюкозы, возрастает лактатацидоз, что приводит к повреждению клеточных мембран и, как следствие, к гибели клетки [5]. Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГП) являются одни-

ми из основных ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ), нивелирующими возрастающие процессы свободнорадикального окисления и, таким образом, уменьшающие повреждение мозговой ткани [6]. В сумме эти ферменты обеспечивают первую линию защиты от реакционно-активных свободных форм кислорода [7]. В ходе ранее проведенной экспериментальной работы установлено потенциальное церебропротекторное действие нового производного пириимидина под лабораторным шифром PIR-10 в условиях моделирования глобальной ишемии головного мозга [8]. Также изучено влияние на систему АОЗ некоторых соединений из класса пириимидина

© Воронков А.В., Шабанова Н.Б., 2019

**Воронков Андрей Владиславович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: prohor.77@mail.ru; тел.: 8 (879) 332-92-66; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-6223>).

**Шабанова Наталья Борисовна** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: Vahlushina@mail.ru; тел.: 8 (962) 435-81-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-5182>).

[9, 10]. Вследствие этого можно предполагать наличие антиоксидантной активности у данного производного пиримидин-4(1H)-она как одного из возможных механизмов действия, позволяющего значительно улучшить эпидемиологическую ситуацию патологии, связанной с нарушением мозгового кровообращения, а также существенно облегчить управление рисками развития ишемического инсульта.

**Целью данного исследования** является изучение про/антиоксидантной активности новой субстанции PIR-10 (производное пиримидина) в условиях экспериментально смоделированной фокальной ишемии крыс.

**Материалы и методы.** Лабораторные крысы получены из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Все производимые над животными манипуляции выполнены в соответствии с международными нормами экспериментальной этики (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, 22 June, 1998)) и с требованиями лабораторной практики (GLP). Особи помещались в макророльные клетки со стальными решетчатыми крышками и кормовым углублением. В качестве подстилочного материала использовали нехвойные древесные опилки. Крысы находились в контролируемых условиях вивария в течение всего эксперимента: при влажности  $65 \pm 5\%$  и температуре воздуха  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Животные содержались при естественном освещении, на стандартном рационе питания со свободным доступом к пище и воде. Не менее раза в неделю менялись поилки для питья, подстил и клетки.

Эксперимент реализован на 40 крысах-самцах линии Wistar массой 220–240 г. Особи были разделены на четыре равные группы ( $n = 10$ ). Первая группа – ложнооперированные (ЛО), вторая – животные негативного контроля (НК). Обе группы получали внутрибрюшинно взвесь твина-80 в воде очищенной. Третьей группе вводили препарат сравнения мексидол в дозировке 50 мг/кг [11]. Четвертая группа получала экспериментальное соединение PIR-10 в дозе 50 мг/кг [12]. Исследуемое вещество, препарат сравнения и вода очищенная с твином-80 вводились внутрибрюшинно сразу после моделирования ишемии и далее в течение трех суток. Фокальную ишемию головного мозга моделировали левосторонней окклюзией среднелобовой артерии (ОЛСМА), путем ее коагуляции. На депилированной коже животного ниже и правее глаза на  $2\text{ см}^2$  делали надрез, разделяли мышцы, затем удаляли отросток скуловой кости. Делали отверстие в черепной коробке специальным сконструированным бором, с последующим пережатием (коагуляцией) левой среднелобовой артерии в месте пересечения ее с обонятельным трактом с помощью десмокоагулятора собственной конструкции [13]. Все манипуляции осуществлялись под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). Через трое суток животных декапитировали, быстро извлекали голов-

ной мозг с целью получения гомогената для дальнейшего исследования. Гомогенат головного мозга готовили на 100мМ трис-HCl буфере (pH 7,4) в соотношении 1:10 [14].

В гомогенате головного мозга оценивали содержание диеновых конъюгатов (ДК) (на основе классического метода Z. Placer (1968) в модификации В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983)) [15], а также ТБК-активных продуктов в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) [16]. В постъядерной фракции гомогената головного мозга определяли активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты: СОД, каталазу, ГП [17–19].

Полученные данные обрабатывали пакетом прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США, для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010. Определяли среднее значение и его стандартную ошибку ( $M \pm m$ ). Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро – Уилка. Параметрический  $t$ -критерий Стьюдента использовался при нормальном распределении данных. В случае ненормального распределения статистическая обработка проводилась  $U$ -критерием Манна – Уитни. При уровне значимости более 95 % ( $p < 0,05$ ) отличия считали достоверными.

**Результаты и их обсуждение.** На фоне ишемии головного мозга у крыс группы негативного контроля наблюдалось повышение содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов относительно ложнооперированных животных на 106,8 % ( $p < 0,05$ ) и 280,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1). При этом уменьшалось содержание ферментов АОЗ: СОД на 25,2 % ( $p < 0,05$ ), ГП на 49,9 % ( $p < 0,05$ ), а каталаза повышалась на 151,6 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой ложнооперированных крыс. Повышение уровня каталазы можно связать с активацией антиоксидантной системы на фоне повреждения головного мозга. Стоит отметить, что концентрация оксидантов крайне завышена, об этом можно судить из показателей ДК и МДА, а активность СОД и ГП снижена [20], вероятно, это связано с тем, что в целом система АОЗ не в полной мере справляется с гиперпродукцией свободных радикалов [21] (табл. 1).

Таблица 1

Влияние мексидола и PIR-10 на концентрацию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в гомогенате головного мозга крыс на фоне фокальной ишемии

Группа	ДК (ед. акт./мг белка)	МДА (ед. акт./мг белка)
Ложнооперированные	$13,68 \pm 0,51$	$7,03 \pm 0,09$
Негативный контроль	$52,06 \pm 1,57\#$	$14,54 \pm 0,33\#$
Мексидол	$24,36 \pm 0,96^*$	$8,79 \pm 0,2^*$
PIR-10	$23,82 \pm 1,43^*$	$9,27 \pm 0,68^*$

Примечание: # – достоверно относительно ложнооперированных крыс ( $p < 0,05$ ); \* – достоверно относительно крыс негативного контроля ( $p < 0,05$ ).



Терапия мексидолом привела к значительному понижению ДК на 53,2 % ( $p < 0,05$ ) и МДА на 39,5 % относительно группы крыс негативного контроля. Прием соединения PIR-10 также привел к снижению продуктов перекисного окисления липидов: ДК на 54,2 % ( $p < 0,05$ ) и МДА на 36,2 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с крысами негативного контроля. При этом статистически значимых отличий между группами крыс, получавших мексидол и субстанцию PIR-10, не обнаружено.

Как видно из рисунка, на фоне приема препарата сравнения мексидол увеличилась активность всех ферментов антиоксидантной защиты в сравнении с группой крыс негативного контроля: СОД на 20,4 % ( $p < 0,05$ ), ГП на 34,0 % ( $p < 0,05$ ), каталаза на 37,2 % ( $p < 0,05$ ), что согласуется с литературными данными [22]. При этом возросшая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы все же была значимо меньше показателей ложнооперированных животных на 9,9 и 33,0 % соответственно.

В условиях приема исследуемого вещества PIR-10 отмечено снижение эндогенных ферментов АОЗ. Концентрация СОД составила  $183,46 \pm 2,88$  ед. акт./мг белка, что достоверно не отличалось от данных крыс группы НК и на 28,2 % ( $p < 0,05$ ) и 20,2 % ( $p < 0,05$ ) ниже данных в группе ложнооперирован-

ных животных и крыс, получавших мексидол, соответственно. Глутатионпероксидаза в группе крыс, получавших PIR-10, достоверно снизилась относительно показателей всех остальных групп животных: от ЛО на 88,9 % ( $p < 0,05$ ), от НК на 77,6 % ( $p < 0,05$ ), от крыс, принимавших мексидол, на 83,2 % ( $p < 0,05$ ). Активность каталазы сохранилась на уровне данных ложнооперированных крыс и составила  $0,33 \pm 0,01$  нмоль/мин/мг белка. В сравнении же с группой нелеченых крыс этот показатель был ниже на 57,7 % ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс, получавших мексидол, на 69,2 % ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что супероксиддисмутаза, действуя на свободные формы кислорода, превращает их в пероксид водорода [23], а затем глутатионпероксидаза и каталаза, вероятно, нейтрализуют образовавшийся пероксид водорода [24], что может приводить к снижению ферментов АОЗ на фоне уменьшения образования самих свободных радикалов. Анализ экспериментальных данных подтверждается еще и уменьшением продуктов ПОЛ на фоне приема субстанции PIR-10. Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение о том, что исследуемое соединение PIR-10 влияет на образование свободных радикалов, но при этом не активирует саму антиоксидантную систему. А препарат сравнения мексидол оказывает свое антиоксидантное действие за счет усиления ферментов антиоксидантной защиты [25, 26].

#### Выводы:

1. Экспериментально смоделированная фокальная ишемия головного мозга вызывает про/антиоксидантный дисбаланс, что подтверждается ростом ДК (на 280,6 % ( $p < 0,05$ )) и МДА (на 106,8 % ( $p < 0,05$ )), снижением ферментов АОЗ (СОД – на 25,2 % ( $p < 0,05$ ), ГП – на 49,9 % ( $p < 0,05$ )) и повышением уровня каталазы на 151,6 % ( $p < 0,05$ ) у животных, не получавших фармакологическую поддержку, относительно показателей ложнооперированных крыс.

2. Применение мексидола в дозе 50 мг/кг приводит к активации антиоксидантной защитной системы, что проявляется в увеличении СОД на 20,4 % ( $p < 0,05$ ), ГП на 34 % ( $p < 0,05$ ) и каталазы на 37,2 % ( $p < 0,05$ ) и в уменьшении продуктов ПОЛ (ДК на 53,2 % ( $p < 0,05$ ) и МДА на 39,5 %) в сравнении с животными группы негативного контроля.

3. На фоне введения исследуемого соединения PIR-10 наблюдается снижение продуктов перекисного окисления липидов (МДА на 36,2 % ( $p < 0,05$ ), ДК на 54,2 % ( $p < 0,05$ )) относительно такового в группе крыс НК, но роста ферментов антиоксидантной защиты не происходит. Можно предполагать, что данное соединение оказывает антиоксидантное действие, снижая гиперпродукцию свободных радикалов, при этом не влияя на сами ферменты АОЗ.

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

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

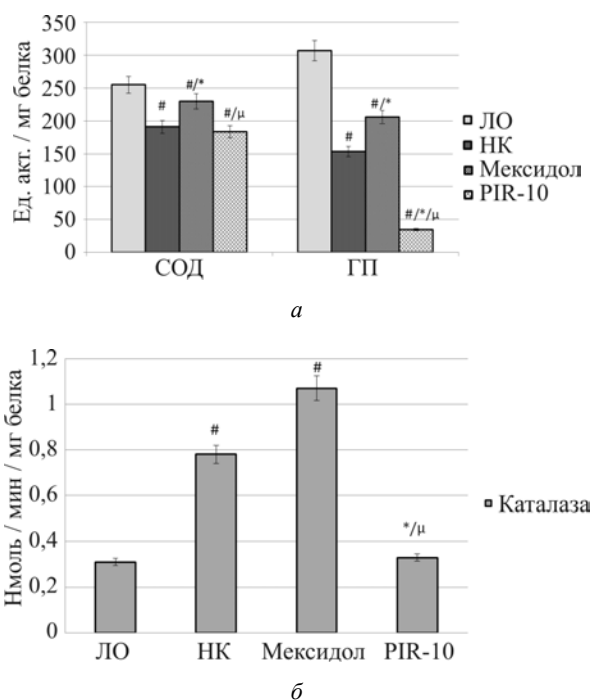


Рис. Влияние мексидола и PIR-10: а – на концентрацию супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в постядерной фракции гомогената головного мозга крыс на фоне фокальной ишемии; б – на активность каталазы в постядерной фракции гомогената головного мозга крыс на фоне фокальной ишемии

Примечание: # – достоверно относительно ложнооперированных крыс ( $p < 0,05$ ); \* – достоверно относительно крыс негативного контроля ( $p < 0,05$ ); μ – достоверно относительно группы крыс, получавших мексидол ( $p < 0,05$ ).

## Список литературы

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патол. физиология. – 2011. – № 1. – С. 3–19.
2. Lang J.D. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury // Chest. – 2002. – Vol. 122. – № 6. – P. 314–320.
3. Мышкин В.А., Гуляева И.Л., Ибатуллина Р.Б. Влияние актопротекторов на перекисное окисление липидов и состояние мембран эритроцитов у крыс при отравлении карбофосом // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2004. – № 3. – С. 52–58.
4. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities / R. Rodrigo, R. Fernández-Gajardo, R. Gutiérrez, J.M. Matamala, R. Carrasco, A. Miranda-Merchak, W. Feuerhake // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2013. – Vol. 12. – P. 698–714.
5. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при хронической ишемии мозга / Э.Ю. Соловьева, О.П. Миронова, О.А. Баранова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 6. – С. 98–104.
6. Маслокова А.В., Томилова И.К., Бакушина Е.А. Биохимические маркеры перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения // Вестник ИВГМА. – 2015. – № 1. – С. 37–44.
7. Kofler J, Hurn P.D, Traystman R.J. SOD1 overexpression and female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to cardiac arrest // J. Cereb Blood. Flow. Metab. – 2005. – Vol. 25. – P. 11–30.
8. Целенаправленный синтез n-пептидных производных пиримидин-4(1n)-она, обладающих церебропротекторными свойствами / И.С. Луговой, И.П. Кодониди, А.В. Воронков, Н.Б. Шабанова, М.И. Кодониди // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 195–199.
9. El-Mekabaty A. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Heterocycles Incorporating the Pyrazolo-[3,4-D] Pyrimidin-4-One Moiety // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – № 50. – P. 1698.
10. Synthesis and Antioxidant Activity of New Pyrazolo [1,5-a] Pyrimidine Derivatives Incorporating a Thiazol-2-ylidiazanyl Moiety / A. El-Mekabaty, O.M.O. Habib, E.B. Moawad, A.M. Hasel // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2015. – Vol. 53, № 6. – P. 1820–1826.
11. Инчина В.И., Коршунова А.Б., Просвиркина И.А. Сравнительная оценка некоторых эффектов производных 3-оксипиридина и пиримидина в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 158–160.
12. Влияние новых производных пиримидин-4(1n)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга [Электронный ресурс] / А.В. Воронков, Н.Б. Шабанова, Д.И. Поздняков, И.С. Луговой, И.П. Кодониди. – Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26738> (дата обращения: 25.05.2018).
13. Rat Middle Cerebral Artery Occlusion: Evaluation of the Model and Development of a Neurologic Examination / J.B. Beder-son, L.H. Pitts, M. Tsuji, M.C. Nishimura, H. Bartkowski // Stroke. – 1986. – Vol. 17. – P. 472–476. DOI: 10.1161/01.STR.17.3.472
14. Владимир Ю.А., Арчаков, А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
15. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
16. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью ТБК // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 44–46.
17. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопр. мед. химии. – 1977. – № 5. – С. 712–716.
18. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
19. Prohaska, J.R. The glutathione peroxidase activity of glutathione-S-transferases // Biochim. Biophys. Acta. – 1980. – Vol. 611. – P. 87–98.
20. Neuroprotective effects of N-stearoyltyrosine on transient global cerebral ischemia in gerbils / Y.B. Zhang, M.Y. Kan, Z.H. Yang, W.L. Ding, J. Yi [et al.] // Brain Res. – 2009. – № 1287. – P. 146–156.
21. Характеристика сдвигов в системе про-/антиоксиданты у крыс с моделью острой локальной церебральной ишемии / А.И. Трофименко, В.Д. Левичкин, И.И. Павлюченко, А.Х. Каде, О.С. Охременко, С.А. Занин // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 4, № 9. – С. 683–686.
22. Поварова О.В. Фармакологическая коррекция ишемического поражения головного мозга крыс при окклюзии средней мозговой артерии. – М., 2003. – 26 с.
23. Сравнение антиоксидантной активности мексидола при повреждениях головного мозга различного генеза в эксперименте [Электронный ресурс] / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, Е.И. Хури, А.Е. Рыбалко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25392> (дата обращения: 25.05.2018).
24. Дьякова И.Н. Экспериментальное исследование церебропротекторных свойств феруловой кислоты в условиях ишемии мозга: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата фарм. наук. – Пенза, 2007. – 24 с.
25. Коррекция последствий окислительного стресса в условиях экспериментального дисбиоза с применением мексидола / Ю.А. Авдеева, П.В. Калущий, В.А. Королев, О.А. Медведева, Н.А. Вережкина, А.П. Калущий // Вестник воронежского государственного университета. – 2017. – № 4. – С. 43–47.
26. Влияние различных режимов введения некоторых производных 3-гидроксипиридина в терапии острой ишемии головного мозга у белых крыс на фоне экспериментального сахарного диабета / В.И. Инчина, И.С. Рагинов, И.Н. Чаиркин, Н.А. Костычев, А.Б. Коршунова // Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки. – 2010. – Т. 152, № 1. – С. 155–165.

*Воронков А.В., Шабанова Н.Б. Про/антиоксидантная активность новой субстанции pir-10 (производное пиримидина) в условиях экспериментально смоделированной фокальной ишемии головного мозга крыс // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 103–108. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.11*



## PRO/ANTIOXIDANT ACTIVITY OF A NEW PIR-10 SUBSTANCE (PYRIMIDINE DERIVATIVE) UNDER EXPERIMENTALLY SIMULATED FOCAL CEREBRAL ISCEMIA IN RATS

**A.V. Voronkov, N.B. Shabanova**

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of Volgograd State Medical University,  
The RF Public Healthcare Ministry, 11 Kalinina av., Pyatigorsk, 357532, Russian Federation

The authors have performed a piece of research that focused on assessing anti-oxidant activity of PIR-10, a new pyrimidine derivative, as a risk factor causing disorders in the cerebral hemodynamics under experimentally simulated focal cerebral ischemia in rats. The experiment was accomplished on male Wistar rats with body weight equal to 220–240. 40 animals were distributed into 4 equal groups (n=10). The first group was made up of falsely operated animals; the second one was a negative control group; animals from both these groups were given a water suspension purified with TWEEN-80 in equivalent volumes. The third group included rats that were given a reference medication, namely Mexidol (emoxypine) (50 mg/kg). Animals from the fourth group were given an experimental substance with a laboratory cipher PIR-10 (50 mg/kg). All the examined objects were introduced intraperitoneally immediately after a surgery and during 3 days. Local cerebral ischemia was induced via coagulation of the left mesencephalic artery. All the manipulations with animals were performed under chloral hydrate narcosis (350 mg/kg). The performed research allowed to reveal that the given pathology caused an increase in lipid peroxidation products (diene conjugates (DC) and malonic dialdehyde (MDA)) with a simultaneous decrease in endogenous anti-oxidant protection (AOP) enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase). Mexidol application in a dose equal to 50 mg/kg allowed to correct these disorders due to an increase in antioxidant protection activity and a fall in concentrations of lipid peroxidation products. Introduction of the experimental substance PIR-10 also caused a decrease in DC and MDA concentrations but it didn't produce any effects on AOP system. Therefore, basing on the research results, we can assume that PIR-10 substance is a promising object for further research aimed at creating a medication with antioxidant properties that could allow to minimize epidemiologic risks related to cerebrovascular pathology.

**Key words:** rats, cerebral ischemia, focal cerebral ischemia, antioxidant activity, lipid peroxidation, free radical oxidation, Mexidol, pyrimidine derivatives.

### References

1. Luk'yanova L.D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signal'nye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoi regulatsii [Modern problems of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. *Patologicheskaya Fiziologiya*, 2011, no. 1, pp. 3–19 (in Russian).
2. Lang J.D. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest*, 2002, vol. 122, no. 6, pp. 314–320.
3. Myshkin V.A., Gulyaeva I.L., Ibatullina R.B. Vliyanie aktoprotektorov na perekisnoe okislenie lipidov i sostoyanie membran eritrotsitov u krysa pri otravlenii karbofosom [The influence of aktoprotektors on lipid peroxidation and the status of erythrocyte membranes in rats with Malathion poisoning]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2004, no. 3, pp. 52–58 (in Russian).
4. Rodrigo R., Fernández-Gajardo R., Gutiérrez R., Matamala J.M., Carrasco R. [et al.]. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 2013, vol. 12, pp. 698–714.
5. Solov'eva E.Yu., Mironova O.P., Baranova O.A. [et al.]. Svobodnoradikal'nye protsessy i antioksidantnaya terapiya pri khronicheskoi ishemii mozga [Free radical processes and antioxidant therapy in chronic brain ischemia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 2008, no. 6, pp. 98–104 (in Russian).
6. Maslyukova A.V., Tomilova I.K., Baklushina E.A. Biokhimicheskie markery perenesennogo ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya [Biochemical markers of the postponed intense violation of brain blood circulation]. *Vestnik Ivanovskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*, 2015, no. 1, pp. 37–44 (in Russian).
7. Kofler J, Hurn P.D, Traystman R.J. SOD1 overexpression and female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to cardiac arrest. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2005, vol. 25, pp. 11–30.

© Voronkov A.V., Shabanova N.B., 2019

**Andrej V. Voronkov** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Pharmacological Department with Clinical Pharmacology course (e-mail: prohor.77@mail.ru; tel.: +7 (879) 332-92-66).

**Natal'ya B. Shabanova** – post-graduate student at Pharmacological Department with Clinical Pharmacology course (e-mail: Vahlushina@mail.ru; tel.: +7 (962) 435-81-87).

8. Lugovoi I.S., Kodonidi I.P., Voronkov A.V., Shabanova N.B., Kodonidi M.I. Tselenapravlenyi sintez n-peptidnykh proizvodnykh pirimidin-4(1n)-ona, obladayushchikh tserebroprotektornymi svoystvami [Purposeful synthesis of n-peptide derivatives of pyrimidine-4(1h)-on, having cerebroprotective properties]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2017. vol. 19, no. 8, pp. 195–199 (in Russian).
9. El-Mekabaty A. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Heterocycles Incorporating the Pyrazolo-[3,4-D] Pyrimidin-4-One Moiety. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2015, no. 50, 1698 p.
10. El-Mekabaty A., Habib O.M.O., Moawad E.B., Hasel A.M. Synthesis and Antioxidant Activity of New Pyrazolo [1,5-a]Pyrimidine Derivatives Incorporating a Thiazol-2-ylidiazanyl Moiety. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2015, vol. 53, no. 6, pp. 1820–1826.
11. Inchina V.I., Korshunova A.B., Prosvirkina I.A. Sravnitel'naya otsenka nekotorykh effektiv proizvodnykh 3-oksi-piridina i pirimidina v eksperimente [Comparative evaluation of some effects of 3-hydroxypyridine and pyrimidine derivatives in the experiment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2010, vol. 17, no. 3, pp. 158–160 (in Russian).
12. Voronkov A.V., Shabanova N.B., Pozdnyakov D.I., Lugovoi I.S., Kodonidi I.P. Vliyanie novykh proizvodnykh pirimidin-4(1n)-ona na psikoemotsional'nyi disbalans i nekotorye narusheniya energeticheskogo obmena u krys na fone ishemii golovno mozga [The impact of new derivatives of pyrimidine-4(1H)-she's on the psycho-emotional imbalance and certain violations of energy metabolism in rats on the background of cerebral ischemia]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 5. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26738> (25.05.2018) (in Russian).
13. Bederson J.B., Pitts L.H., Tsuji M., Nishimura M.C., Bartkowski H. Rat Middle Cerebral Artery Occlusion: Evaluation of the Model and Development of a Neurologic Examination. *Stroke*, 1986, vol.17, pp. 472–476. DOI: 10.1161/01.STR.17.3.472
14. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh [Perekisny oxidation of lipids in biological membranes]. *Nauka Publ.*, 1972, 252 p. (in Russian).
15. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisei lipidov v plazme krovi. *Laboratornoe delo*, 1983, no. 3, pp. 33–35 (in Russian).
16. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu TBK [Metod of definition of low-new dialdehyde by means of TBK]. *Sovremennye metody v biokhimi*. Moscow, Medicina Publ., 1977, pp. 44–46 (in Russian).
17. Chumakov V.N., Osinskaya L.F. Kolichestvennyi metod opredeleniya aktivnosti tsink-med'-zavisimoi superoksiddis-mutazy v biologicheskome materiale [A quantitative method of determination of activity zinc - copper - dependent superoxide dismutases in biological material]. *Voprosy meditsinskoi khimii*, 1977, no. 5, pp. 712–716 (in Russian).
18. Korolyuk M.A. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method of determination of activity of a catalase]. *Laboratornoe delo*, 1988. no. 1, pp. 16–19 (in Russian).
19. Prohaska J.R. The glutathione peroxidase activity of glutathione-S-transferases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1980, vol. 611, pp. 87–98.
20. Zhang Y.B., Kan M.Y., Yang Z.H., Ding W.L., Yi J., Chen H.Z., Lu Y. Neuroprotective effects of N-stearoyltyrosine on transient global cerebral ischemia in gerbils. *Brain Research*, 2009, no. 1287, pp. 146–56.
21. Trofimenko A.I., Levichkin V.D., Pavlyuchenko I.I., Kade A.X., Okhremenko O.S., Zanin S.A. Kharakteristika sdvigo v sisteme pro-/antioksidanty u krys s model'yu ostroi lokal'noi tserebral'noi ishemii [Characteristics of shifts in the Pro-/antioxidants system in rats with a model of acute local cerebral ischemia]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, vol. 4, no. 9, pp. 683–686 (in Russian).
22. Povarova O.V. Farmakologicheskaya korrektsiya ishemicheskogo porazheniya golovno mozga krys pri okklyuzii srednei mozgovoi arterii [Pharmacological correction of ischemic brain damage in rats with occlusion of the middle cerebral artery]. Moscow, 2003, 26 p. (in Russian).
23. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Khuri E.I., Rybalko A.E. Sravnenie antioksidantnoi aktivnosti meksidola pri povrezhdeniyakh golovno mozga razlichnogo geneza v eksperimente [Comparison of antioxidant activity of Mexidol in brain damage of different Genesis in the experiment]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2016, no. 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25392> (25.05.2018) (in Russian).
24. D'yakova I.N. Eksperimental'noe issledovanie tserebroprotektornykh svoystv ferulovoi kisloty v usloviyakh ishemii mozga [Experimental study of cerebroprotective properties of ferulic acid in ischemia of the brain]. Pyatigorsk, 2007, 24 p. (in Russian).
25. Avdeeva Yu.A., Kalutskii P.V., Korolev V.A., Medvedeva O.A., Verevkina N.A., Kalutskii A.P. Korrektsiya posledstvii okislitel'nogo stressa v usloviyakh eksperimental'nogo disbioza s primeneniem meksidola [Correction of the effects of oxidative stress in experimental dysbiosis using Mexidol]. *Vestnik voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2017, no. 4, pp. 43–47 (in Russian).
26. Inchina V.I., Raginov I.S., Chairkin I.N., Kostychev N.A., Korshunova A.B. Vliyanie razlichnykh rezhimov vvedeniya nekotorykh proizvodnykh 3-gidroksipiridina v terapii ostroi ishemii golovno mozga u belykh krys na fone eksperimental'nogo sakharnogo diabeta [The effect of different modes of administration of some 3-hydroxypyridine derivatives in the treatment of acute brain ischemia in white rats with experimental diabetes mellitus]. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki*, 2010, vol. 152, no. 1, pp. 155–165 (in Russian).

Voronkov A.V., Shabanova N.B. Pro/antioxidant activity of a new pir-10 substance (pyrimidine derivative) under experimentally simulated focal cerebral ischemia in rats. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 103–108. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.11.eng

Получена: 23.01.2019

Принята: 11.03.2019

Опубликована: 30.03.2019



## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТАБАКОКУРЕНИЯ КАК ФАКТОРА РИСКА СРЕДИ РАБОТНИЦ ТОРГОВОЙ СФЕРЫ

Т.Н. Инглик, Н.М. Чернявская, Л.Б. Айбазова

Амурский гуманитарно-педагогический государственный университет, Россия, 681000, Комсомольск-на-Амуре, ул. Кирова, 17, корп. 2

*Распространенность употребления табака определяет неблагоприятный прогноз состояния здоровья населения и является актуальной проблемой российского общества. Объектом исследования явились работницы торговой сети, включающей продовольственные магазины и предприятия общественного питания. Цель исследования – изучение эпидемиологических аспектов табакокурения среди работников с использованием анонимного анкетирования. В результате исследования установлена высокая вовлеченность в курение табака работниц (60 %). В возрастной группе работниц от 40 до 50 лет распространенность потребления табака составила 77,8 %. В обследуемой выборке установлено снижение возраста первой пробы табака, что соответствует общероссийским тенденциям. Изучение информированности респондентов о негативных последствиях табакокурения показало, что некурящие респонденты лучше осведомлены о вреде курения по сравнению с курящими работницами. Изучены особенности распространенности ложных представлений у женщин в зависимости от курительного поведения и возраста. Среди курящих женщин большие пробелы в знаниях выявлены у женщин возрастной группы 30–40 лет.*

*В результате оценки интенсивности и стереотипа курения установлено, что только у каждого пятого респондента сформирована эпизодическая форма курительного поведения. Курительное поведение остальных респондентов характеризуется средним или большим употреблением сигарет. Сильная никотиновая зависимость выявлена у 33,3 % курящих женщин в возрастной группе до 30 лет, у 14,3 % женщин в возрастной группе 40–50 лет и у каждой десятой женщины в возрасте 30–40 лет. Преобладающим мотивом табакокурения у респондентов является стремление к получению поддержки в сложной психоэмоциональной ситуации, что может быть связано как с характером трудовой деятельности, так со сниженным уровнем поведенческой регуляции. Исследование показало, что некурящие испытуемые более активно поддерживают антитабачные меры.*

**Ключевые слова:** работницы торговой сферы, распространенность и мотивы потребления табака, негативные последствия курения, формы никотиновой зависимости, антитабачные мероприятия.

Среднегодовая численность работников розничной торговли и общественного питания выросла в Российской Федерации с 2010 г. более чем на 18,6 % и составила на 2016 г. 11,5 млн человек<sup>1</sup>. При этом торговля стабильно является основной работой для 20 % работающих женщин, что считается наибольшим показателем среди всех отраслей экономики [1]. В связи с этим изучение особенностей и минимизация факторов риска утраты здоровья для работниц торговли позволяет решить задачу в масштабе страны в целом.

Как известно, табакокурение является одним из поведенческих факторов риска, обуславливающим наряду с другими факторами развитие хронических неинфекционных заболеваний. Последнее влечет за собой огромный экономический ущерб для государства и создает препятствия для достижения целей в области устойчивого развития государства. Так, в Рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе против табака (2003) указывается, что табачная пандемия является глобальной проблемой, вызывающей серьезные раз-

© Инглик Т.Н., Чернявская Н.М., Айбазова Л.Б., 2019

**Инглик Татьяна Николаевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и естественных наук (e-mail: t.inglik@yandex.ru; тел.: 8 (914) 178-19-45; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0723-1667>).

**Чернявская Надежда Михайловна** – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и естественных наук (e-mail: nadya-chery@yandex.ru; тел.: 8 (914) 189-61-43; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6370-5874>).

**Айбазова Лариса Борисовна** – старший преподаватель кафедры безопасности жизнедеятельности и естественных наук (e-mail: aibazovm@mail.ru; тел.: 8 (962) 287-47-35).

<sup>1</sup> Труд и занятость в России. 2017: статистический сборник Росстат. – М., 2017. – 261 с.

рушительные последствия для здоровья людей, а также провоцирующей негативные социальные, экономические и экологические процессы во всем мире<sup>2</sup>.

Наибольшую озабоченность у медицинской общественности вызывает отрицательное воздействие табачного дыма на состояние здоровья человека, а заболевания, связанные с табаком, являются одной из крупнейших угроз для общественного здравоохранения. По данным Минздравсоцразвития России, от причин, связанных с курением, в стране ежегодно умирают более 270 тысяч человек, а среди россиян среднего возраста смертность «от курения» составляет 36 % у мужчин и 7 % у женщин. Курение является одним из наиболее значимых факторов риска, приводящих к развитию сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний и являющихся основными причинами смертности населения. Так, с курением связаны до 90 % всех случаев рака легких, 75 % случаев хронической обструктивной болезни легких, 25 % случаев ишемической болезни сердца, неблагоприятное течение туберкулеза [2].

В настоящее время доказана связь воздействия компонентов табачного дыма с развитием нарушений репродуктивной функции, включая снижение фертильности, раннюю менопаузу, нарушения менструального цикла, риск рака шейки матки (особенно в сочетании с ранним началом курения) [3].

Курение беременной увеличивает перинатальную смертность и вызывает расстройства неонатальной адаптации [4]. Никотин, обладая нейротоксичностью, вызывает задержку развития центральной нервной системы и внутриутробного развития плода; увеличивает риск внезапной смерти детей грудного возраста и риск развития психоневрологических и функциональных нарушений у детей курильщиков [5].

Однако, несмотря на медицинскую озабоченность, распространенность курения остается высокой. Так, в соответствии со статистическими данными, приведенными ВОЗ, в 2013 г. численность курильщиков в мире составляла 1,1 млрд человек, в том числе 950 млн мужчин и 177 млн женщин. Таким образом, курильщики составляли 21 % взрослого населения стран мира [6].

К сожалению, в России курение сигарет было и остается одной из самых распространенных вредных привычек, охвативших значительную часть населения. В 2010 г. курильщики составляли 38,4 % от численности граждан нашей страны. При этом в возрасте старше 15 лет курит 61,3 % российских мужчин и 19,4 % женщин. Согласно данным ВОЗ за 2013 г., в России курило 59,8 % мужчин и 22,7 % женщин [7, 8].

По результатам опроса, проведенного в 2017 г. Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ), в России курит около 32 % населения. Можно отметить, что в настоящее время отмечается некоторое снижение количества курильщиков как в России, так и в некоторых странах постсоветского пространства [9, 10]. Однако численность курящих россиян остается очень высокой и составляет более 44 млн человек. Также, несмотря на сокращение в последние годы объемов продажи сигарет, показатель душевого потребления остается одним из самых высоких в Европе, в 2014 г. он составил 2227 штук [11].

Особую тревогу в последние годы вызывает тенденция роста числа курящих россиянок. Так, если в 1992 г. в России курили около 7 % женщин, то в 2008 г. – уже 19 %, в мегаполисах – до 30 %. С 1980-х гг. распространенность табакокурения среди женщин увеличилась в 3,3 раза [11].

Анализ литературных данных по изучению распространенности курения в различных возрастных категориях показывает, что наибольшая доля курильщиц сосредоточена в возрастных группах 15–24 лет и 25–39 лет и составляет по 29,8 % в каждой группе. В возрастной группе 40–54 лет курит каждая пятая россиянка (19,6 %), в возрасте 55–69 лет – каждая десятая (9,4 %) [12]. Кроме того, в докладе Общественной палаты указывается, что в последние десятилетия число курящих выросло не только среди молодых женщин (20–39 лет), но и в более старших возрастных когортах: среди женщин в возрасте 40–49 лет – в 4,7 раза, 50–59 лет – в 3,7 раза [13].

Многими исследователями отмечается, что риск развития табачной зависимости прочно связан с социально-экономическим статусом (уровень образования, профессиональный статус, уровень дохода и наличие материальных средств) [13,14]. Так, эпидемиологическое исследование, проведенное в Москве, показало, что среди работающих женщин с высшим образованием распространение табакокурения составляет 33,7 %, а среди женщин без специального образования – 50,0 %.

Изучение распространенности табакокурения среди жителей Хабаровского края показало, что приобщение к табакокурению имеет место у 20–50 % женщин, проживающих на территории края. Особенно высока частота табакокурения среди сельских жительниц (42,4 %) и работниц предприятий (38,7 %). Распространенность табакокурения среди женщин-медиков, студенток и школьниц составила 18,9; 23,3 и 18,1 % соответственно [15].

Распространенность поведенческих факторов риска, в частности употребление психоактивных веществ, является важнейшим медико-социальным

<sup>2</sup> Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2003. – URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42811/4/9789244591017\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42811/4/9789244591017_rus.pdf?ua=1) (дата обращения: 07.12.2018).

показателем, характеризующим, помимо состояния здоровья населения, демографический потенциал государства. В связи с этим отказ от курения является предотвратимой причиной смерти и ряда заболеваний и, таким образом, увеличения продолжительности жизни населения.

В 2008 г. Россия присоединилась к Рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе против табака, включающей такие важные направления борьбы против табака в мире, как защита людей от воздействия табачного дыма; регулирование состава табачных изделий; регулирование упаковки и маркировки табачных изделий; предупреждение людей об опасности табака; запрещение рекламы; контроль за незаконной торговлей табачными изделиями; запрет на продажу табачных изделий несовершеннолетним и несовершеннолетними. Это послужило основанием для принятия ряда антитабачных законодательных правовых актов.

Реализация таких мероприятий, как борьба с незаконной торговлей табачными изделиями и запрет на продажу табачных изделий несовершеннолетним и несовершеннолетними, во многом определяется, с одной стороны, добросовестностью и порядочностью работников сферы торговли. С другой стороны, курительное поведение работников торговли, в которой высока доля женщин и молодежи, может рассматриваться как реклама табачных изделий, особенно для детей и подростков. Помимо этого, для предприятий торговли курение работников становится причиной недополученной прибыли и ухудшения имиджа предприятия, в частности, из-за несанкционированных перерывов в работе для «перекуров», отсутствия работников на рабочих местах. Распространенность курения среди работников торговли изучена недостаточно.

В связи с этим **целью исследования** является изучение эпидемиологических аспектов табакокурения среди работников торговой сети города Комсомольска-на-Амуре.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 204 женщины в возрасте от 18 до 49 лет, являющиеся работниками продовольственных магазинов ряда торговых компаний города (Bitte, Amba). Средний возраст женщин составил 34,5 г. Респонденты были разделены на три возрастные группы: с 18 до 30 лет (1-я группа, средний возраст 23,8 г.), от 30 до 40 лет (2-я группа, средний возраст 35,7 г.) и от 40 до 50 лет (3-я группа, средний возраст 44,2 г.).

В исследовании были использованы тесты и анкета. Вопросы разработанной анкеты по содержанию можно разделить на четыре группы: изучение распространенности курения, изучение осведомленности респондентов о медико-социальных последствиях употребления табака, изучение распространенности среди испытуемых заблуждений (мифов) о табаке и выявление отношения испытуемых к антитабачным мерам.

Для изучения отношения респондентов к табакокурению был использован опросник В.А. Хриптович, который предлагает выразить степень своего согласия с каждым из 40 утверждений по пятибалльной шкале [16]. Оценка результатов позволяет определить негативное, нейтральное или позитивное отношение респондента к курению.

Курящим респондентам были предложены тесты: «Никотиновая зависимость» (К. Фагерстрем), «Оценка мотивации к курению» (Д. Хорн), тесты «Тип курительного поведения» и «Хотите ли вы бросить курить?» (Ж. Лагрю) [17, 18]. Степень никотиновой зависимости, согласно тесту К. Фагерстрема, оценивается в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в течение дня и особенностей курительного поведения в разных предлагаемых ситуациях.

Оценка мотивации к курению осуществлялась согласно методике Д. Хорна, предлагающей выразить по пятибалльной шкале степень своего согласия с 18 утверждениями, из которых каждые три утверждения соответствуют определенному типу мотивации («Стимуляция», «Игра с сигаретой», «Расслабление», «Поддержка», «Жажда», «Рефлекс»). В зависимости от суммы баллов по каждому мотиву (от 0 до 15) определялась степень выраженности мотива (до 7 – слабая мотивация; 7–10 – средняя мотивация; выше 10 – высокая мотивация).

Согласно методике Ж. Лагрю «Тип курительного поведения», в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день определяются категория курильщиков и характер зависимости. Методика «Хотите ли вы бросить курить?», включающая четыре вопроса, позволяет выявить, насколько велико желание курильщиков бросить курить.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение выборки показало, что в настоящее время 60 % опрошенных работниц компаний употребляют табачные изделия. Из 40 % некурящих на момент исследования имеют опыт табакокурения в прошлом в виде одной – нескольких проб или эпизодического курения 32,5 % опрошенных работниц компаний. Однако потеря интереса, неприятные ощущения и вред табака явились причинами отказа от табакокурения. Никогда не употребляли табак лишь 7,5 % испытуемых.

В каждой возрастной группе преобладают испытуемые, являющиеся курильщиками в настоящее время. Так, их доля составила 58,3 % в группе до 30 лет; 52,6 % – в возрасте 30–40 лет и 77,8 % – в группе старше 40 лет. В связи с этим степень вовлеченности представительниц данной выборки в табакокурение можно оценить как очень высокую. Примечательно, что старшая возрастная категория, представители которой родились во второй половине 1960-х – первой половине 1970-х гг. и являются поколением советского периода, когда распространенность курения была не столь велика, как в настоящее время, вовлечена в употребление сигарет более, чем младшие возрастные группы.

Таблица 1

Распределение респондентов в зависимости от возраста первой пробы табака

Возраст первой пробы, лет	Количество, %		
	40–50 лет	30–40 лет	до 30 лет
11–12	–	–	28,6
13–14	28,6	70	57,1
16–17	28,6	20	14,3
18 и старше	42,8	10	–

Результаты изучения возраста первой пробы табака, представленные в табл. 1, показали, что 40–50-летние курильщицы начали употреблять табачные изделия в более позднем возрасте. Так, почти каждая вторая испытуемая (42,8 %) в старшей возрастной группе и только каждая десятая (10,0 %) в возрасте 30–40 лет впервые попробовали курить сигареты в возрасте 18 лет и старше. «Поздно» начавших курить в возрастной группе до 30 лет не выявлено.

При этом в младшей возрастной группе, в отличие от других возрастных групп, 28,6 % испытуемых впервые попробовали табак в возрасте 11–12 лет. Таким образом, можно констатировать, что в обследуемой выборке регистрируется снижение возраста первой пробы табака, что соответствует общероссийским тенденциям [19].

Одним из факторов вовлечения в табакокурение является низкий уровень осведомленности об опасности употребления табака и подверженность ложным утверждениям (мифам), которые направлены на преуменьшение вреда и повышение привлекательности табака.

Результаты изучения информированности респондентов о негативном воздействии табака представлены в табл. 2. Анализ результатов показал, что курящие и некурящие испытуемые хорошо осведомлены о некоторых негативных последствиях курения. Высокая информированность респондентов о способности курения вызывать злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания может быть обусловлена широкой популярностью этих знаний в средствах массовой информации. Помимо этого, графические предупреждения на упаковках табачных изделий значительно повышают осведомленность курильщиков о вредных последствиях употребления табака.

Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что осведомленность респондентов о вреде курения носит поверхностный характер. Так, большинство респондентов не связывают химический состав компонентов табачного дыма с риском развития рака. Примечательно, что большинство как курящих, так и некурящих женщин не знают о негативном влиянии табака на репродуктивную систему и на физическое и умственное развитие детей.

Сравнительный анализ информированности о вреде курения по возрастным группам показывает,

Таблица 2

Осведомленность о вреде курения среди курящих и некурящих женщин

Негативные последствия курения	Количество, %	
	некурящие	курящие
Курение вызывает рак легкого и пищевода	87,5	83,3
У курильщиков чаще развивается инфаркт миокарда	68,8	75,0
Курение увеличивает риск развития заболеваний глаз, слухового аппарата, зубов, десен, крови	62,5	41,7
У курящих женщин повышен риск развития рака шейки матки, выкидышей	68,8	29,2
От курящих матерей часто рождаются дети с врожденными пороками	68,8	50,0
У курящих мужчин чаще развиваются импотенция и бесплодие	43,8	37,6
В момент затяжки образуется около 1200 вредных соединений, в том числе 43 канцерогена, вызывающие рак	31,3	20,8
Мозг курильщика постоянно испытывает кислородное голодание	75,0	62,5
В результате курения часто развиваются бронхиальная астма, бронхит, рак губы, языка, гортани, трахеи	75,0	70,8
Сердце курильщика быстрее изнашивается, так как делает за сутки на 12–15 тысяч сокращений больше	56,3	66,7
Дети курильщиц отстают в развитии, в 7 лет хуже читают, в 10 лет плохо понимают текст и решают математические задачи	18,75	8,3

что в целом уровень осведомленности курящих женщин до 30 лет и старше 40 лет выше, чем у женщин 30–40 лет, взросление которых совпало с наименее благополучным периодом развития страны. В большинстве случаев более осведомленными являются наиболее молодые женщины. Так, о том, что курение вызывает рак легкого и пищевода знают все испытуемые группы до 30 лет и около 80 % из 2-й и 3-й групп.

В ряде случаев осведомленность 40–50-летних женщин превышает уровень знаний молодых участниц исследования. В частности, о том, что у курильщиков чаще развивается инфаркт миокарда, знают 90,0 % 40–50-летних, 75,0 % из группы до 30 лет и лишь 63,2 % 30–40-летних испытуемых. Можно предположить, что частично более высокий уровень осведомленности испытуемых из старшей группы о связи между заболеваниями сердца и курением обусловлен их жизненным опытом, так как инфаркты и хронические заболевания сердца часто развиваются именно после 40 лет.

Результаты изучения распространенности в среде респондентов мифов, преуменьшающих опасность употребления данных веществ или создающих представление об их потенциальной пользе, представлены в табл. 3. Анализ полученных результатов показал, что в целом распространенность мифов о табаке



Таблица 3

Распространенность мифов о табаке среди опрошенных женщин

Утверждения	Количество, %				
	неку- рящие	куря- щие	моложе 30 лет	30–40 лет	40–50 лет
Курят все	18,8	12,5	28,6	10	—
Все взрослые курят	6,30	8,3	14,3	10	—
Бросить курить легко	37,5	16,7	14,3	37	—
Курение опасно только для того, кто курит	—	12,5	14,3	20	—
Курение помогает оставаться стройным	—	4,2	—	10	—
Курение снимает напряжение (стресс)	37,5	70,8	28,6	74	71,4
Курение – безвредное занятие	—	—	—	—	—
Курить, не затягиваясь, не вредно	—	—	—	—	—

среди опрошенных невелика, в отличие от подростков, которые более восприимчивы к ложным сведениям [20]. В частности, никто из опрошенных респондентов не выразил согласия с тем, что «курение – безвредное занятие», а «курить, не затягиваясь, не вредно».

Сравнение распространенности мифов о табакокурении среди курящих и некурящих женщин показало, что некоторые мифы распространены только среди курящих, в том числе заблуждение о том, что курение помогает бороться с лишним весом. Именно среди курящих женщин наиболее распространен миф о том, что курение помогает справляться со стрессом. С данным утверждением выразили согласие 70,8 % курящих женщин. А миф о том, что бросить курить легко, напротив, более распространен среди некурящих испытуемых.

Анализ распространенности мифов о курении табака по возрастным группам подтвердил наименьшую осведомленность о негативных последствиях табакокурения респондентов возрастной группы 30–40 лет. Так, в этой возрастной группе каждый десятый респондент уменьшает опасность пассивного курения, а 37 % респондентов убеждены, что бросить курить легко. Миф о том, что курение снимает напряжение, в группе 30–40 лет распространен у 74 % респондентов. Примечательно, что в группе курящих 40–50-летних респонденток отсутствуют анализируемые мифы, за исключением представления о том, что курение снимает напряжение.

Изучение отношения испытуемых к табакокурению показало, что в целом отношение и курящих, и некурящих респондентов к употреблению табака является негативным или нейтральным. Респондентов с позитивным отношением к курению не выявлено. Однако если все некурящие респонденты 1-й и 3-й групп негативно относятся к курению, то во 2-й возрастной группе не одобряют курение только 78 % респондентов. Количество респондентов среди куря-

щих трех возрастных групп, у которых негативное отношение к курению не выработано, составило 24; 42 и 33 % соответственно. Таким образом, отношение к курению у курящих испытуемых является более положительным, чем у некурящих. Однако нейтральное отношение к курению среди некурящих может стать причиной приобщения к нему при случае.

В результате определения степени никотиновой зависимости у курящих установлено, что никотиновая зависимость отсутствует у каждой второй курящей женщины в возрасте до 30 лет и в 30–40 лет и только у каждой четвертой респондентки в возрастной группе 40–50 лет (табл. 4). Но высокая никотиновая зависимость выявлена у каждой третьей курящей женщины в 1-й группе, у каждой седьмой женщины в 3-й группе и у каждой десятой женщины во 2-й группе. Наличие большого количества женщин с сильной никотиновой зависимостью в 1-й группе может быть обусловлено, в частности, снижением возраста начала употребления табака.

Таблица 4

Распределение респондентов по степени никотиновой зависимости (%)

Степень никотиновой зависимости	Группа испытуемых			В целом по выборке
	до 30 лет	30–40 лет	40–50 лет	
Отсутствие никотиновой зависимости	50	50	28,6	43,5
Слабая никотиновая зависимость	16,7	—	42,8	13,0
Средний уровень никотиновой зависимости	—	40	14,3	26,1
Высокая никотиновая зависимость	33,3	10	14,3	17,4

Как известно, избавление от никотиновой зависимости является не менее важной задачей профилактической медицины для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем коррекция гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, гиподинамии. Исследование показало, что для 43,5 % курящих респондентов со средней и высокой зависимостью может быть рекомендовано применение препаратов никотинзаместительной терапии. Респонденты со слабой никотиновой зависимостью могут бросить курить, не прибегая к медикаментозной терапии.

Преодоление курительного поведения невозможно без знания причин и мотивов табакокурения. В результате определения типа курительного поведения среди курящих испытуемых установлено, что для 20 % респондентов характерно эпизодическое употребление табака, в основном для поддержания социальных контактов. Курительное поведение 80 % респондентов характеризуется средним или большим употреблением сигарет (от 5 до 20 сигарет в день) и может указывать на «поведенческую» зависимость.

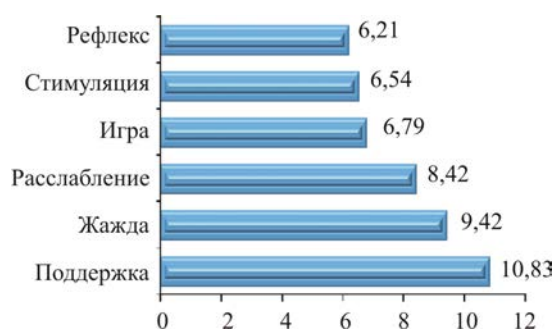


Рис. Иерархия мотивов табакокурения испытуемых (баллы)

Определение преобладающих мотивов потребления табака курящими испытуемыми показало, как видно из рисунка, что в целом по обследуемой выборке преобладающим мотивом табакокурения является стремление к получению в процессе курения поддержки в сложной психоэмоциональной ситуации, то есть как средства снижения эмоционального напряжения и стресса. Среднее значение мотива «Поддержка» составило 10,83, что указывает на высокую мотивацию.

На втором месте по значимости – группа мотивов, обозначаемых «Жажда» (сильное желание курить), среднее значение которого указывает на среднюю выраженность мотивации у респондентов. Данный тип мотива может быть обусловлен физической привязанностью к табаку. В результате человек закуривает, когда снижается концентрация никотина в крови, и курит в любой ситуации, вопреки запретам курения.

Третье ранговое место составили мотивы группы «Расслабление», обозначающие желание получить с помощью курения «дополнительное удовольствие» от отдыха. Среднее значение мотива «Расслабление» указывает на среднюю выраженность мотивации у респондентов.

Среди наименее значимых мотивов выявлены «Игра» (потребность манипулировать сигаретой), «Стимуляция» (желание получить стимулирующий эффект, снять усталость) и «Рефлекс» (привычка, автоматическое курение, чаще за работой), средние значения выраженности которых менее 7 баллов, что указывает на слабую мотивацию.

Сильная выраженность таких мотивов, как «Поддержка» и «Расслабление», может быть обусловлена влиянием ряда профессиональных факторов труда торговых работников. Так, колебание интенсивности покупательских потоков и неравномерность поставки товаров порождает в часы «пик» перегрузку работников, а в часы спада – их простои. Помимо этого труд работников розничной торговли характеризуется крайне высоким нервно-психологическим напряжением, связанным с обслуживанием различных по психологии, интеллекту, образованию категорий покупателей.

Оценка желания курящих испытуемых отказаться от курения показала, что у 58,3 % респондентов желание отказаться от табакокурения выражено

слабо, у 33,3 % установлено желание средней степени выраженности. Сильное желание бросить курить отмечается лишь у 8,4 % испытуемых.

Как известно, эффективность предпринимаемых государством усилий по ограничению употребления табака невозможна без понимания и поддержки со стороны населения, особенно среди работников торговой сферы. Анализ результатов исследования показал, что некурящие испытуемые более активно поддерживают антитабачные меры, чем курящие, что соответствует общероссийским тенденциям [21].

Так, за запрет рекламы табачных изделий выступает 81,3 % некурящих и 70,8 % курящих респондентов. Наименее поддерживаемой мерой среди респондентов является введение штрафов за курение в общественных местах, хотя именно эта мера является адекватной для профилактики пассивного курения. Тем не менее 38 % некурящих и 50 % курящих женщин выступают против этой меры. 50 % некурящих женщин выступают за полный запрет продажи сигарет, а 25 % – за запрет продажи сигарет лицам младше 21 года. Среди курящих женщин полный запрет продажи табачных изделий поддерживает только 37,5 %, а частичный (до 21 года) – 20,8 %.

**Выводы.** Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- доля курящих среди работниц торговой сферы на момент исследования составила 60 %, что можно оценить как высокую степень подверженности факторам риска;
- получено подтверждение более раннего в последние годы начала курения (11–12 лет), что свидетельствует о необходимости активного информирования девочек начального и среднего школьного возраста о рисках для здоровья и негативных последствиях курения;
- информированность курящих респондентов о последствиях табакокурения и негативное отношение к курению, к сожалению, не являются протективными факторами прекращения курения, что предполагает применение более эффективных информационных и образовательных технологий профилактики;
- для большинства курящих женщин курение является средством поддержки в сложной психоэмоциональной ситуации и снижения эмоционального напряжения и стресса. В связи с этим для успешного избавления от курения необходимо укрепление ЦНС и повышение уровня поведенческой регуляции с использованием психологических, социальных и медицинских технологий;
- несогласие работников торговли с мерами антитабачного законодательства может стать причиной его нарушения, что предполагает ужесточение требований к работникам и претендентам на их должности с точки зрения потребления ПАВ, в том числе табака.

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

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

### Список литературы

1. Цицкиев Э.Р., Майорова Е.А. Анализ состояния и развития трудовых ресурсов торговли // Лучшая научная статья-2016: сборник статей победителей IV Международного научно-практического конкурса. – Пенза, 2016. – С. 203–208.2.
2. Основные факторы риска неинфекционных заболеваний [Электронный ресурс]. – 2013. – URL: <http://www.med-prof.ru/vm9182.html> (дата обращения: 18.07.2018).
3. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Табакокурение и репродуктивная функция женщин [Электронный ресурс] // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – Т. 21. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/tabakokurenie-i-reproduktivnaya-funktsiya-zhenschin> (дата обращения: 18.07.2018).
4. Бочкова Л.Г., Ершова М.В., Поповский А.И. Табачный синдром новорожденного // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4, № 4.
5. Липанова Л.Л., Насыбуллина Г.М., Короткова М.О. Роль семьи и общеобразовательных учреждений в укреплении здоровья и формировании образа жизни детей и подростков // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – Т. 90, № 3–1.
6. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии – 2015: повышение налогов на табачные изделия [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2015. – URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204170/1/9789240694606\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204170/1/9789240694606_rus.pdf?ua=1) (дата обращения: 18.07.2018).
7. Who global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015 [Электронный ресурс]. – 2015. – URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf) (дата обращения: 18.07.2018).
8. Global Health Observatory data repository [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2017. – URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.1250?lang=en> (дата обращения: 18.07.2018).
9. Курамысова, А. Казахстанцы стали меньше курить [Электронный ресурс] / А. Курамысова // Население и общество. – 2015. – № 645–646. – URL: <http://demoscope.ru/weekly/2015/0645/gazeta017.php> (дата обращения: 18.07.2018).
10. В Белоруссии мужчины стали курить меньше, а женщины – наоборот [Электронный ресурс] // Население и общество. – 2015. – № 665–666. – URL: <http://demoscope.ru/weekly/2015/0665/panorm01.php> (дата обращения: 18.07.2018).
11. Российский статистический ежегодник. 2015. – М.: Росстат, 2015.
12. Возрастные коэффициенты текущего табакокурения, 2000, 2010 и 2025 годы [Электронный ресурс] // Население и общество. – 2015. – № 647–648. – URL: <http://demoscope.ru/weekly/2015/0647/biblio03.php> (дата обращения: 18.07.2018).
13. Табачная эпидемия в России: причины, последствия, пути преодоления: доклад Общественной палаты [Электронный ресурс]. – М., 2009. – URL: <http://www.oprf.ru/files/tabakokurenje.doc> (дата обращения: 18.07.2018).
14. Русинова Н.Л., Озерова О.В., Сафронов В.В. Курение в России: социальные различия и тенденции в 1990-е и 2000-е гг. // Социологические исследования. – 2013. – № 3. – С. 104–113.
15. Гнатюк О.П., Добрых В.А., Яковлев В.Б. Возрастные, гендерные и социальные особенности табакокурения у жителей Приамурья [Электронный ресурс] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – № 29. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-gendernye-i-sotsialnye-osobennosti-tabakokurenija-u-zhiteley-priamurya#ixzz4011gJED> (дата обращения: 18.07.2018).
16. Хриптович В.А. Опросник отношения подростков к табакокурению [Электронный ресурс]. – URL: <http://a-sizanov.narod.ru/OPROSNIK.html> (дата обращения: 18.07.2019).
17. Тест Фагерстрема на определение никотиновой зависимости [Электронный ресурс]. – URL: <http://psy-clinic.info/index.php/testy/183-test-fagerstema-na-opredelenie-nikotinovoj-zavisimosti> (дата обращения: 18.07.2018).
18. Пугачев И.Ю., Дутов С.Ю., Османов Э.М. Распространенность табакокурения среди различных групп населения и пути его профилактики [Электронный ресурс] // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – Т. 17, № 2. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-tabakokurenija-sredi-razlichnyh-grupp-naseleniya-i-puti-ego-profilaktiki#ixzz3zxJxfTHk> (дата обращения: 18.07.2018).
19. Инглик Т.Н., Чернявская Н.М., Айбазова Л.Б. Изучение мотивации подростков к табакокурению [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – С. 272–273. – URL: [www.science-education.ru/106-8040](http://www.science-education.ru/106-8040) (дата обращения: 18.07.2018).
20. Запрет на курение [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.levada.ru/2014/07/09/zapret-na-kurenje/> (дата обращения: 18.07.2018).

*Инглик Т.Н., Чернявская Н.М., Айбазова Л.Б. Эпидемиологические аспекты табакокурения как фактора риска среди работниц торговой сферы // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 109–117. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.12*



## EPIDEMIOLOGIC ASPECTS RELATED TO TOBACCO SMOKING AS RISK FACTORS FOR FEMALE WORKERS EMPLOYED IN RETAIL TRADE

**T.N. Inglik, N.M. Chernyavskaya, L.B. Aybazova**

Amur State University of Humanities and Pedagogy, 17/2 Kirova Str., Komsomolsk-na-Amure, 681000, Russian Federation

*Tobacco smoking is widely spread among population and it results in unfavorable forecasts as regards population health; it is truly a vital social problem in Russia. We chose the following research object: female workers employed by a retail network which consisted of both grocery stores and catering outlets. Our research goal was to examine epidemiologic aspects related to tobacco smoking; the research was performed among workers via anonymous questioning. As a result, we detected that 60% of workers smoked. The share was even greater among women aged 40–50 as 77.8 % of them had this bad habit. We also detected that women in the examined sampling tended to start smoking at an earlier age than it had used to be; the trend is quite similar to those observed across Russia. We investigated how aware our respondents were of negative consequences tobacco smoking could lead to; the investigation revealed that non-smoking respondents were better aware that smoking was a hazardous and really bad habit than those who smoked. We examined peculiarities that we detected in prevalence of false ideas among women depending on their smoking behavior and age. Smoking women aged 30–40 had very little knowledge on the subject.*

*We assessed intensity and a type of smoking and revealed that only each fifth respondent smoked only occasionally while others smoked cigarettes in average or large numbers. 33.3 % of smoking women younger than 30, 14.3 % of women aged 40–50, and 10 % of women aged 30–40 had strong nicotine dependence. A desire to get some support in a complicated psycho-emotional situation was a prevailing motive for tobacco smoking among the respondents; it could be related both to their work activities and to weaker behavioral regulation. The research also revealed that non-smokers supported anti-smoking measures more actively.*

**Key words:** workers employed in retail trade, prevalence and motives for smoking, negative consequences of smoking, types of nicotine dependence, anti-smoking measures

### References

1. Tsitskiev E.R., Maiorova E.A. Analiz sostoyaniya i razvitiya trudovykh resursov trgovli [Labor resources in retail trade: analysis of current state and development]. *Luchshaya nauchnaya stat'ya 2016: sbornik statei pobeditelei IV mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo konkursa*, Penza, 2016, pp. 203–208 (in Russian).
2. Osnovnye factory riska neinfektsionnykh zabolevanii [Primary risk factors that cause non-infectious diseases]. Tsentri meditsinskoi profilaktiki: ofitsial'nyi sait. Available at: <http://www.med-prof.ru/vm9182.html> (18.06.2018) (in Russian).
3. Sakharova G.M., Antonov N.S. Tabakokurenije i reproduktivnaya funktsiya zhenshchin [Tobacco smoking and women's reproductive function]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2013, vol. 21, no. 1, pp. 12–20 (in Russian).
4. Bochkova L.G., Ershova M.V., Popovskii A.I. Tabachnyi sindrom novorozhden'nogo [Neonatal tobacco syndrome]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2008, vol. 4, no. 4, pp. 64–67 (in Russian).
5. Lipanova L.L., Nasybullina G.M., Korotkova M.O. Rol' sem'i obshcheobrazovatel'nykh uchrezhdenii v ukreplenii zdorov'ya i formirovanii obraza zhizni detei i podrostkov [The role of family and educational institution in health promotion and formation of children's lifestyle]. *Acta Biomedica Scientifica*, 2013, no. 3–1, pp. 85–90 (in Russian).
6. WHO report on the global tobacco epidemic, 2015. Executive Summary. World Health Organization. 2015. Available at: [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2015/summary/ru/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2015/summary/ru/) (18.06.2018).
7. Who global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. World Health Organization. 2015. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf) (18.06.2018).

© Inglik T.N., Chernyavskaya N.M., Aybazova L.B., 2019

**Tatyana N. Inglik** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at Department for Life Safety and Natural Sciences (e-mail: [t.inglik@yandex.ru](mailto:t.inglik@yandex.ru); tel.: +7 (914) 178-19-45, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-1667>).

**Nadezhda M. Chernyavskaya** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department for Life Safety and Natural Sciences (e-mail: [nadya-chery@yandex.ru](mailto:nadya-chery@yandex.ru); tel.: +7 (914) 189-61-43, <https://orcid.org/0000-0001-6370-5874>).

**Larisa B. Aybazova** – Senior lecturer at Department for Life Safety and Natural Sciences (e-mail: [aibazovm@mail.ru](mailto:aibazovm@mail.ru); tel.: +7 (962) 287-47-35, <https://orcid.org/0000-0002-5941-0130>).

8. Global Health Observatory data repository. World Health Organization. 2017. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.1250?lang=en> (18.06.2018).
9. Kuramysova A. Kazakhstansly stali men'she kurit' [People are now smoking less in Kazakhstan]. *Kazakhstanskaya pravda: Respublikanskaya gazeta*, 2015. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2015/0645/gazeta017.php> (18.06.2018) (in Russian).
10. V Belorussii muzhchiny stali kurit' men'she, a zhenshchiny – naoborot [In Belarus men now smoke less than they used too, but women, on the contrary, do it more]. *Demoskop Weekly*, 2015, no. 665–666. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2015/0665/panorm01.php> (20.06.2018) (in Russian).
11. Vozrastnye koeffitsienty tekushchego tabakokureniya, 2000, 2010 i 2025 gody [Age coefficients in current tobacco smoking, 2000, 2010, and 2025]. *Demoskop Weekly*, 2015, pp. 647–648. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2015/0647/biblio03.php> (20.06.2018) (in Russian).
12. Rusinova N.L., Ozerova O.V., Safronov V.V. Kurenje v Rossii: sotsial'nye razlichiya i tendentsii v 1990-e i 2000-e gg. [Smoking in Russia. Social differences and trends in 1990th to 2000th]. *Sotsiologicheskie issledovaniya*, 2013, no. 3, pp. 104–113 (in Russian).
13. Gnatyuk O.P., Dobrykh V.A., Yakovlev V.B. Vozrastnye, gendernye i sotsial'nye osobennosti tabakokureniya u zhitelei Priamur'ya [Age, gender and social features of tobacco smoke at inhabitants of the far east of Russia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhanija*, 2008, no. 29, 60 p. (in Russian).
14. Khriptovich V.A. Oprosnik otnosheniya podrostkov k tabakokureniyu [A questionnaire applied to determine teenagers; attitudes towards smoking]. Minsk, RIVSh Publ., 2008, 44 p. (in Russian).
15. Test Fagerstrema na opredelenie nikotinovoi zavisimosti [Fagerstrom test for nicotine dependence]. Gurutestov.ru. Available at: <http://www.gurutestov.ru/test/420/> (20.06.2018) (in Russian).
16. Otsenka motivatsii k kureniyu (anketa D. Khorna) i otsenka stepeni motivatsii brosit' kurit'. Leksii.Org. Available at: <https://leksii.org/7-72448.html> (20.06.2018) (in Russian).
17. Pugachev I.Yu., Dutov S.Yu., Osmanov E.M. Rasprostranennost' tabakokureniya sredi razlichnykh grupp naseleniya i puti ego profilaktiki [Tobacco smoking occurrence among various groups of population and preventive measures ways]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*, 2012, vol. 17, no. 2, pp. 791–796 (in Russian).
18. Inglik T.N., Chernyavskaya N.M., Aibazova L.B. Izuchenie motivatsii podrostkov k tabakokureniyu [Studying of motivation of teenagers to tobacco smoking]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2012, no. 6, 273 p. (in Russian).
19. Zapret na kurenje [Prohibition to smoke]. Levada-Tsentr: analiticheskii tsentr Yuriya Levandy. 2014. Available at: <https://www.levada.ru/2014/07/09/zapret-na-kurenje/> (20.06.2018) (in Russian).

*Inglik T.N., Chernyavskaya N.M., Aybazova L.B. Epidemiologic aspects related to tobacco smoking as risk factors for female workers employed in retail trade. Health Risk Analysis, 2019, no. 1, pp. 109–117. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.12.eng*

Получена: 20.09.2018

Принята: 29.01.2018

Опубликована: 30.03.2019

# АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЗАДАЧАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 613.955: 572.51

DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.13

Читать  
онлайн



## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ КАК МАРКЕРОВ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЮНОШЕЙ С РАЗНЫМ ТИПОМ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Л.И. Гречкина

Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, Россия, 685000, Магадан, пр. Карла Маркса, 24

*Одним из основных критериев оценки здоровья и адаптивно-приспособительных реакций организма человека является функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Как следствие, актуальным представлялось изучение компенсаторных механизмов организма человека в условиях негативных внешних воздействий. Цель исследования состояла в изучении функциональных показателей кардиогемодинамики у юношей в зависимости от типа саморегуляции кровообращения. Обследовано 368 юношей-студентов – уроженцев Северо-Востока России. Средний возраст  $18,5 \pm 0,08$  г. У каждого юноши измерялись основные антропометрические параметры: длина и масса тела. Показатели кардиогемодинамики определяли у юношей в состоянии покоя в положении тела сидя методом объемной компрессионной осциллометрии с использованием комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики (КАП ЦГосм «Глобус», г. Белгород). Анализ распределения индивидуальных значений индекса ТСК показал, что 48,1 % юношей имели сердечный тип саморегуляции кровообращения, 35,9 % – сердечно-сосудистый, а 16,0 % – сосудистый. Наибольшие значения показателей систолического и диастолического давления, ударного объема, мощности сокращения левого желудочка и общего периферического сопротивления сосудов характерны для лиц с сосудистым типом, наименьшие – для лиц с сердечным типом. Юноши с сердечно-сосудистым типом саморегуляции кровообращения по значению показателей занимают промежуточное положение. В то же время показатели частоты сердечных сокращений, скорости пульсовой волны и вегетативного индекса Кердо были наиболее высокими у юношей с сердечным ТСК, а самые низкие – у юношей с сосудистым типом. Выполненное исследование позволяет оценить риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета у лиц молодого возраста с целью принятия превентивных профилактических мер.*

**Ключевые слова:** юноши, функциональные показатели кардиогемодинамики, типы саморегуляции кровообращения, Северо-Восток России.

Одним из основных критериев оценки здоровья и адаптивно-приспособительных реакций организма человека является функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

В условиях негативных внешних воздействий развивается недостаточность компенсаторных механизмов организма человека, приводящая к срыву адаптации и патологическим изменениям. В связи с этим одной из актуальных задач профилактической медицины является формирование новых методических подходов к оценке адаптационных возможностей организма, позволяющих определить донозологические изменения состояния функциональных систем, для целенаправленных профилактических мероприятий [1–3].

В работах ряда авторов показано, что на физическое развитие, формирование функциональных систем организма и здоровье человека оказывает большое влияние комплекс природно-климатических, экологических и социально-гигиенических факторов внешней среды [4, 5]. В связи с расширением программ освоения арктических и субарктических территорий особое значение приобретают исследования адаптации и сохранения здоровья человека в экстремальных климатических условиях Севера. Актуальность подтверждается негативным влиянием факторов на здоровье человека [6–10]. На основании интегральной оценки функции сердечно-сосудистой системы и анализа соотношения сердечного и сосудистого компонентов центральной гемодинамики

© Гречкин Л.И., 2019

Гречкина Людмила Ивановна – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник (e-mail: ludmila-50@mail.ru; тел.: 8 (413) 262-90-72; ORCID: <https://0000-0002-9293-9722>).

Н.И. Аринчиным и соавт. [11, 12] было установлено существование в норме у здоровых людей трех типов саморегуляции кровообращения: сердечного, сосудистого и сердечно-сосудистого. Тип саморегуляции кровообращения (ТСК) является одним из информативных донозологических интегральных показателей, отражающих особенности адаптивно-приспособительных реакций и фенотипические характеристики организма в здоровой популяции людей. Определение ТСК дает возможность оценивать уровень напряжения в регуляции сердечно-сосудистой системы на разных этапах онтогенеза. Показано, что преобладание сосудистого компонента в саморегуляции кровообращения свидетельствует об ее экономизации и повышении функциональных резервов сердечно-сосудистой системы для обеспечения долговременной адаптации, а сердечного – о напряженности функционирования и адаптации к неожиданным, кратковременным воздействиям возмущающих факторов внешней среды. ТСК сердечно-сосудистый отражает наиболее оптимально сбалансированную саморегуляцию системы кровообращения.

В настоящее время на Северо-Востоке России происходит формирование устойчивой популяции из пришлых восточных славян. Большинство молодых жителей региона являются представителями 1–3-го поколения европеоидов. Одной из важнейших систем, отражающих степень адаптированности организма человека к экстремальным условиям Севера, является сердечно-сосудистая система, от уровня функционирования которой напрямую зависит здоровье людей, постоянно проживающих и работающих в этом регионе.

**Цель исследования** заключалась в изучении функциональных показателей кардиогемодинамики в зависимости от типа саморегуляции кровообращения у юношей – уроженцев Северо-Востока России.

**Материалы и методы.** Исследование состояния кардиогемодинамики проведено у практически здоровых юношей – студентов высшего учебного заведения, являющихся уроженцами г. Магадана и Магаданской области в 1–2-м поколении европеоидов. Обследование проводилось в первой половине дня в помещении с комфортной температурой. Всего было обследовано 368 юношей. Средний возраст  $18,5 \pm 0,08$  г. В процессе исследования у каждого юноши измерялись основные антропометрические параметры: длина (ДТ, см) и масса тела (МТ, кг) общепринятыми методами. Показатели кардиогемодинамики определяли у юношей в состоянии покоя в положении тела сидя методом объемной компрессионной осциллометрии с использованием комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики (КАП ЦГосм «Глобус», г. Белгород). Регистрировались прямые и расчетные показатели центральной и периферической гемодинамики: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (мм рт. ст.),

частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), сердечный выброс (СВ, л/мин), ударный объем (УО, мл), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ, Вт), расход энергии на перемещение 1 л СВ в минуту (РЭ, Вт), общее (ОПСС,  $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ) и удельное (УПС, усл. ед.) периферическое сопротивление сосудов, скорость пульсовой волны (СПВ, см/с), податливость сосудистой системы (ПСС, мл/мм рт. ст.), тип саморегуляции кровообращения (ТСК, усл. ед.). Индекс ТСК от 90 до 110 отражает сердечно-сосудистый тип саморегуляции кровообращения: если ТСК более 110 – сосудистый, если менее 90 – сердечный. На основании полученных данных рассчитывали вегетативный индекс Кердо (ВИК, усл. ед.) по формуле:  $\text{ВИК} = (1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}) \cdot 100$ .

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2008). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медико-биологических исследований при Северо-Восточном научном центре ДВО РАН. Все обследуемые были проинформированы о характере, цели исследования и дали письменное согласие на участие в нем.

Статистическая обработка полученных данных была проведена при помощи стандартных программ Microsoft Excel и пакета прикладных статистических программ StatSoft Statistica 6.0. Полученные данные проверялись на подчинение закону нормального распределения по критерию Шапиро – Уилкса *W*. Вычислялись средние величины показателей (*M*), их стандартные ошибки ( $\pm m$ ) и стандартные отклонения ( $\pm \sigma$ ). Статистическая значимость различий оценивалась по *t*-критерию Стьюдента для независимых выборок при условии нормального распределения. Статистически значимым принимали уровень различий при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что среднее значение показателя индекса ТСК ( $92,4 \pm 0,9$ ) в целом по группе обследованных юношей свидетельствует о том, что для них характерен сердечно-сосудистый тип саморегуляции. Однако анализ распределения индивидуальных значений индекса ТСК показал, что среди всех обследованных юношей 48,1 % имели сердечный тип саморегуляции кровообращения ( $78,4 \pm 0,6$  усл. ед.), 35,9 % – сердечно-сосудистый ( $98,8 \pm 0,5$  усл. ед.), а 16,0 % – сосудистый ( $120,1 \pm 1,1$  усл. ед.). При этом по средним значениям показателей длины и массы тела юноши с разным ТСК не различались. С целью выяснения особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы у юношей с разным типом саморегуляции кровообращения был проведен анализ распределения индивидуальных гемодинамических показателей по индексу ТСК (таблица).

В результате проведенного анализа были выявлены существенные различия значений исследуемых гемодинамических показателей у юношей с разным типом саморегуляции кровообращения. Было установлено, что наибольшие значения таких

Антропометрические и гемодинамические показатели у юношей-студентов г. Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Тип саморегуляции кровообращения			<i>p</i>
	сердечный (1)	сердечно-сосудистый (2)	сосудистый (3)	
	<i>n</i> = 177	<i>n</i> = 132	<i>n</i> = 59	
ДТ, см	179,3 ± 7,4	179,8 ± 7,8	178,7 ± 6,7	
МТ, кг	69,9 ± 11,9	72,8 ± 12,5	73,1 ± 11,9	
САД, мм рт. ст.	125,8 ± 12,7	128,3 ± 11,5	132,1 ± 14,1	<0,01 <sup>1-3</sup>
ДАД, мм рт. ст.	61,8 ± 7,7	67,0 ± 8,1	73,2 ± 11,5	<0,001 <sup>1-2</sup> <0,001 <sup>2-3</sup> <0,001 <sup>1-3</sup>
АД пульс., мм рт. ст.	63,9 ± 14,5	61,3 ± 13,1	58,9 ± 14,1	<0,05 <sup>1-3</sup>
ЧСС, уд./мин	79,7 ± 12,1	68,1 ± 8,9	61,2 ± 10,4	<0,001 <sup>1-2</sup> <0,001 <sup>2-3</sup> <0,001 <sup>1-3</sup>
СВ, л/мин	6,21 ± 0,89	6,21 ± 0,79	6,19 ± 0,75	
УО, мл	79,6 ± 16,4	92,8 ± 17,0	103,9 ± 22,5	<0,001 <sup>1-2</sup> <0,001 <sup>2-3</sup> <0,001 <sup>1-3</sup>
МСЛЖ, Вт	2,96 ± 0,68	3,44 ± 0,64	4,01 ± 0,90	<0,001 <sup>1-2</sup> <0,001 <sup>2-3</sup> <0,001 <sup>1-3</sup>
СПВ, см/с	999,4 ± 124,9	975,5 ± 96,4	940,3 ± 101,7	<0,001 <sup>2-3</sup> <0,001 <sup>1-3</sup>
ПСС, мл/мм рт. ст.	1,32 ± 0,19	1,61 ± 0,19	1,86 ± 0,25	<0,001 <sup>1-2</sup> <0,001 <sup>2-3</sup> <0,001 <sup>1-3</sup>
ОПСС, дин.·с·см <sup>-5</sup>	1042 ± 135	1073 ± 111	1128 ± 146	<0,05 <sup>1-2</sup> <0,05 <sup>2-3</sup> <0,001 <sup>1-3</sup>
УПС, усл. ед.	24,1 ± 2,4	25,2 ± 2,5	26,6 ± 3,5	<0,001 <sup>1-2</sup> <0,01 <sup>2-3</sup> <0,001 <sup>1-3</sup>

Примечание: достоверность различий рассчитана по  $M \pm m$ .

функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, как САД, ДАД, УО, МСЛЖ, ОПСС, УПС и ПСС, характерны для лиц с сосудистым ТСК, наименьшие – для лиц с сердечным ТСК, а юноши с сердечно-сосудистым ТСК по значению показателей занимают промежуточное положение. В то же время показатели АД<sub>пульс.</sub>, ЧСС, СПВ и ВИК наиболее высокие у юношей с сердечным ТСК, а самые низкие – у юношей с сосудистым типом. По показателю СВ достоверных различий между группами юношей с разным ТСК не выявлено. Это свидетельствует о том, что у всех юношей, независимо от типа саморегуляции, кровообращение поддерживается в состоянии покоя на оптимальном уровне, обеспечивающем потребности организма.

Наиболее доступными для определения и информативными функциональными показателями кардиогемодинамики являются систолическое и диастолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений. Установлено, что средние значения этих

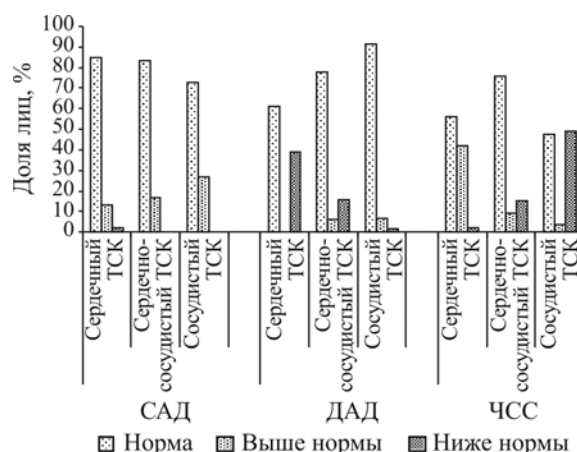


Рис. Распределение юношей по уровню индивидуальных показателей САД, ДАД и ЧСС внутри групп с различным типом саморегуляции кровообращения (%)

показателей как среди всех обследованных юношей, так и в группах с разным ТСК, несмотря на статистически значимые различия между группами, соответствуют возрастным нормативам САД (100–139 мм рт. ст.), ДАД (60–89 мм рт. ст.) и ЧСС (60–80 уд./мин). Однако усредненные значения не позволяют оценить вариабельность индивидуальных показателей внутри групп. Для ее оценки был проведен анализ индивидуальных значений исследуемых показателей в группах с разным ТСК (рисунок).

В результате проведенного анализа была установлена значительная лабильность индивидуальных показателей САД, ДАД и ЧСС в каждой группе юношей. Так, распределение по значениям САД показало, что наибольшая доля лиц с показателями в пределах нормы оказалась в группах с сердечным (84,7 %) и сердечно-сосудистым ТСК (83,3 %), а наименьшая – в группе с сосудистым ТСК (72,9 %). При этом незначительная доля лиц с низкими показателями САД встречается только среди юношей с сердечным ТСК (2,3 %), а наибольшая доля лиц с показателями выше нормы – в группе с сосудистым ТСК (27,1 %). По показателям ДАД наблюдается обратное соотношение в группах: среди юношей с сосудистым ТСК значительно преобладает доля лиц с ДАД в пределах границ нормы (91,5 %), по сравнению с сердечным ТСК (61,0 %). Значения ДАД ниже нормы чаще встречаются среди юношей с сердечным ТСК (39,0 %) по сравнению с сердечно-сосудистым (15,9 %) и сосудистым (1,7 %), а показатели выше нормы отмечены только в группе с сосудистым ТСК (6,8 %). Юноши с сердечно-сосудистым ТСК по распределению показателя ДАД занимают промежуточное положение. Распределение по величинам ЧСС показало, что наибольшая доля лиц с показателями в границах нормы встречается среди юношей с сердечно-сосудистым ТСК (75,8 %), в то время как в группе с сердечным ТСК значительная доля лиц имеет показатели, характеризующиеся как тахикардия (41,8 %), а в группе с сосудистым ТСК



около половины юношей (49,1 %) имеют показатели ЧСС ниже нормы (брадикардия).

Как известно, величина пульсового артериального давления ( $AD_{\text{пульс}}$ ) зависит не только от сократительной способности сердца, но и от податливости сосудистой стенки артерий крупного калибра. Чем больше крови выбрасывается в сосудистое русло и чем ригиднее артериальная стенка, тем выше пульсовое артериальное давление. Результаты наших исследований выявили тенденцию к понижению значений показателя  $AD_{\text{пульс}}$  от сердечного к сосудистому ТСК ( $63,9 \pm 1,1 \rightarrow 58,9 \pm 1,8$  мм рт. ст.) и статистически значимые различия между крайними типами саморегуляции кровообращения ( $p < 0,05$ ).

Важными показателями, характеризующими сердечную деятельность, являются данные УО и МСЛЖ. Сравнительный анализ показал, что наибольшие значения этих показателей характерны для юношей с сосудистым ТСК, а наименьшие – у юношей с сердечным ТСК. Распределение по значениям МСЛЖ показало, что среди юношей с сосудистым ТСК 22,0 % имеют показатели выше нормы, а с сердечно-сосудистым – 6,1 %. В группе юношей с сердечным ТСК у 9 % лиц выявлена недостаточность МСЛЖ, не обнаруженная в других группах. Все остальные юноши в группах имели показатели МСЛЖ в пределах возрастного норматива (2,0–4,5 Вт).

По показателям скорости пульсовой волны (СПВ) и податливости сосудистой системы (ПСС), характеризующим эластичность сосудов и пропускную способность артериального русла в целом, выявлены статистически значимые различия между группами юношей с разным ТСК. Наиболее высокие значения показателей СПВ характерны для лиц с сердечным ТСК ( $999,4 \pm 9,4$  см/с), а наименьшие – у юношей с сосудистым ТСК ( $940,3 \pm 13,2$  см/с). Юноши с сердечно-сосудистым ТСК занимают по этим показателям промежуточное положение. По показателям ПСС наблюдается обратная картина: наибольшие значения показателя отмечены у юношей с сосудистым ТСК, а наименьшие – у лиц с сердечным ТСК. Необходимо отметить, что, несмотря на различия, средние значения показателей СПВ и ПСС в каждой группе юношей были в границах норматива (600–1000 см/с и 1,03–2,35 мл/мм рт. ст.). Однако распределение юношей по индивидуальным значениям СПВ показало, что внутри каждой группы определенная доля лиц имеет показатели СПВ, превышающие верхнюю границу норматива. Так, наибольшая доля лиц, имеющих показатели СПВ выше нормы, отмечена в группе с сердечным ТСК (53,7 %), наименьшая – с сосудистым ТСК (28,8 %), а в группе с сердечно-сосудистым ТСК – 38,6 %. Остальные юноши в каждой группе имели показатели СПВ в пределах норматива. По ПСС 92,66 % юношей с сердечным и 96,6 % с сердечно-сосудистым ТСК имели показатели, соответствующие норме. Низкие значения показателя ПСС встречались

только у лиц с сердечным ТСК (7,34 %), а высокие – с сосудистым ТСК (3,4 %). У всех юношей с сердечно-сосудистым ТСК показатели ПСС были в границах нормы.

В исследованиях Н.В. Горымановой и соавт. (2015) и В.В. Скибицкого и соавт. (2018) была установлена связь показателей СПВ с эластичностью сосудов, артериальным давлением и углеводным обменом [13, 14]. Показано, что чем выше скорость распространения пульсовой волны, тем жестче артерии и выше уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови. По мнению авторов, повышенная СПВ ассоциируется с нарушениями углеводного обмена в связи со сниженной чувствительностью тканей к действию инсулина [13]. В работе И.В. Аверьяновой и А.Л. Максимова (2017) показано, что у 25–28 % из числа обследованных ими юношей-студентов Магадана уровень глюкозы в крови находится на верхней границе нормы или превышает ее, что позволило авторам сделать вывод о формировании у этих лиц преддиабетического состояния и отнести их к группе риска с возможностью развития устойчивого нарушения углеводного обмена [15].

Сопоставив полученные нами данные по показателям СПВ с результатами исследований, представленными в работах вышеуказанных авторов, можно сделать предварительный вывод о том, что юноши с СПВ  $> 1000$  см/с, встречающиеся в каждой группе ТСК, имеют нарушения углеводного обмена и предрасположены к ускоренному биологическому старению сосудов. По показателям ОПСС и УПС также выявлены статистически значимые различия между группами с разным ТСК. Наиболее высокие показатели у юношей с сосудистым ТСК ( $1128 \pm 19$  дин.·с·см<sup>-5</sup> и  $26,6 \pm 0,5$  усл. ед.), а наиболее низкие – у лиц с сердечным ТСК ( $1042 \pm 10$  и  $24,1 \pm 0,2$  соответственно).

**Выводы.** Для практически здоровых юношей Магадана характерно формирование трех типов саморегуляции кровообращения в зависимости от соотношения сердечного и сосудистого компонентов: сердечного, сердечно-сосудистого и сосудистого. Установлено, что артериальное давление и сердечный выброс, являющиеся интегральными показателями эффективности тканевого кровообращения, у магаданских юношей с крайними типами саморегуляции гемодинамики в состоянии покоя поддерживаются при помощи различных регуляторных механизмов: у сердечного типа – за счет увеличения частоты сердечных сокращений и преобладания симпатического влияния на сердечную деятельность ( $ВИК = 21,6 \pm 0,6$ ), а у сосудистого – за счет усиления сократительной мощности миокарда, увеличения ударного объема и общего периферического сопротивления сосудов с преобладанием парасимпатической регуляции ( $ВИК = -20,1 \pm 1,1$ ). У юношей с сердечно-сосудистым типом система саморегуляции кровообращения наиболее сбалансирован-

ная (ВИК =  $1,2 \pm 0,5$ ). Внутригрупповая динамика распределения показателей САД, ДАД и ЧСС позволяет сделать вывод о преобладании механизмов регуляции сердечного компонента центральной гемодинамики у юношей – уроженцев Магадана. Присутствие в каждой группе обследованных определенной доли лиц с повышенными значениями САД, возрастающей от сердечного (13,0 %) к сердечно-сосудистому (16,7 %) и сосудистому типу (27,1 %), а также высокая лабильность показателей ДАД свидетельствуют о риске развития артериальной гипертензии, особенно у лиц с сосудистым ТСК. Исследования показали, что среди юношей в каждой группе встречаются лица, имеющие показатели СПВ выше установленного норматива. На основании ли-

тературных источников [13–15] и полученных нами данных можно сделать предварительный вывод о том, что показатели СПВ, значительно превышающие верхнюю границу норматива, что особенно характерно для юношей с сердечным ТСК, могут являться прогностически неблагоприятным фактором риска развития устойчивого нарушения углеводного обмена и диабета, склонности к тромбообразованию, увеличению «жесткости» артерий и развитию кардио- и цереброваскулярных осложнений.

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

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

### Список литературы

1. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 5–10.
2. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: надежды и реальность // Здоровоохранение. – 2012. – № 9. – С. 60–67.
3. Использование принципов донозологической диагностики для оценки функционального состояния организма при стрессорных воздействиях / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева, Е.Ю. Берсенов, А.К. Ешманова // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 1. – С. 41–51.
4. Агаджанян Н.А., Хомченко О.А., Макарова И.И. Особенности деятельности сердечно-сосудистой системы и психоэмоциональной сферы юношей-подростков урбанизированной и рекреационной зон Тверского региона // Экология человека. – 2003. – № 6. – С. 6–8.
5. Изменение кардиогемодинамических показателей и ритма сердца студентов под воздействием учебной нагрузки / С.М. Минасян, Э.С. Геворкян, Ц.И. Адамян, Н.Н. Ксаджикян // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 7. – С. 817–826.
6. Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера / под. ред. Е.Р. Бойко. – СПб., 2009. – 268 с.
7. Сороко С.И., Алдашева А.А. Индивидуальные стратегии адаптации человека в экстремальных условиях // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 6. – С. 38–86.
8. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера. Обзор литературы // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 12–17.
9. Хаснулин В.И. Здоровье человека и космогеофизические факторы Севера // Экология человека. – 2013. – № 12. – С. 3–13.
10. Никитин Ю.П., Хаснулин В.И., Гудков А.Б. Современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению // Вестник Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Серия: Мед.-биол. науки. – 2014. – № 3. – С. 63–72.
11. Аринчин Н.И. Проблема тензии и тонии в норме и патологии кровообращения // Физиология человека. – 1978. – Т. 4, № 3. – С. 426–435.
12. Аринчин Н.И., Горбачев А.И., Кононцев В.И. Экспресс-метод определения типов саморегуляции кровообращения, предпатологических состояний и патогенетических форм гипер- и гипотензии / Автоматизация научных исследований: материалы XI Всесоюз. школы по автоматизации научных исследований. – Минск, 1978. – С. 31–34.
13. Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза у лиц разного возраста / Н.В. Горыманова, В.А. Метельская, О.Н. Ткачева, И.Н. Озерова, Н.В. Перова, О.В. Александрович // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 65–69. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-3-65-69
14. Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией с ранними нарушениями углеводного обмена // Кубанский научный вестник. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 127–134. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-127-34
15. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Основные характеристики липидного и углеводного обмена у юношей Северо-Востока России с различными типами телосложения // Экология человека. – 2017. – № 12. – С. 40–44.

*Гречкина Л.И. Оценка показателей гемодинамики как маркеров потенциального риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у юношей с разным типом саморегуляции кровообращения // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 118–124. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.13*



## HEMODYNAMICS PARAMETERS AS RISK MARKERS OF POTENTIAL DISEASES IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND THEIR ASSESSMENT IN YOUNG MEN WITH DIFFERENT TYPES OF BLOOD CIRCULATION SELF-REGULATION

**L.I. Grechkina**

“Arctica” Scientific and Research Center, the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 24 Karla Marksa av., Magadan, 685000, Russian Federation

*Functional state of the cardiovascular system is a basic criterion applied for assessing health and adaptive reactions of a human body; therefore, it seemed to be advisable to examine compensatory mechanisms of a human body under exposure to adverse external factors. Our research goal was to study functional parameters of cardiohemodynamics in young men depending on a type of blood circulation self-regulation. We examined 368 young male students born in the northern-eastern regions of Russia. Their average age was equal to  $18.5 \pm 0.08$ . We measured basic anthropometric parameters of each young student, namely body height and body mass. Cardiohemodynamics parameters were determined in young male students at rest, in a sitting position, via volumetric compression oscillometry with a set of hardware and software complex for non-invasive research of the central hemodynamics (“Globus”, Belgorod). Results. We analyzed distribution of individual TBS (type of blood circulation self-regulation) index values and revealed that 48.1 % young men had cardiac TBS; 35.9 %, cardiovascular TBS; and 16.0 %, vascular TBS. Young people with the vascular TBS tended to have the highest systolic and diastolic blood pressure, stroke volume, the most powerful left ventricular contraction and overall peripheral vessels contraction; on the contrary, young men with the cardiac TBS tended to have the lowest values of these parameters. Young men with the cardiovascular TBS were somewhere in between the two previously mentioned groups. But at the same time, such parameters as heart rate (HR), pulse wave velocity (PWV), and Kerdo vegetative index (KVI) were the highest in young men with the cardiac TBS; and the lowest ones, in young men with the vascular TBS. This research allows to assess risks of diseases in the cardiovascular system and diabetes in young men so that relevant preventive activities can be performed.*

**Key words:** young men; functional parameters of cardiohemodynamics; types of blood circulation self-regulation; northern-eastern regions of Russia.

### References

1. Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I. Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e: priorityy profilakticheskoi meditsiny [Environment and health: priorities of preventive medicine]. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 5, pp. 5–10 (in Russian).
2. Oganov R.G. Profilakticheskaya kardiologiya: nadezhdy i real'nost' [Preventive cardiology: expectations and reality]. *Zdravookhraneniye*, 2012, no. 9, pp. 60–7 (in Russian).
3. Baevskiy R.M., Berseneva A.P., Bersenev E.Yu., Eshmanova A.K. Ispol'zovanie printsipov donozologicheskoi diagnostiki dlya otsenki funktsional'nogo sostoyaniya organizma pri stressornykh vozdeistviyakh [Using the principles of prenosological diagnostics to assess the functional state of the organism under stress conditions]. *Human Physiology*, 2009, vol. 35, no. 1, pp. 41–51 (in Russian).
4. Agadzhanian N.A., Khomchenko O.A., Makarova I.I. Osobennosti deyatel'nosti serdechno-sosudistoi sistemy i psikoemotsional'noi sfery yunoshei-podrostkov urbanizirovannoi i rekreatsionnoi zon Tverskogo regiona [Peculiarities of cardiovascular system activity and psycho-emotional sphere of boys-adolescents in urbanized and recreation zones of the Tver region]. *Ekologiya cheloveka*, 2003, no. 6, pp. 6–8 (in Russian).
5. Minasyan S.M., Gevorkyan E.S., Adamyan Ts.I., Ksadjikyan N.N. Izmeneniye kardiogemodinamicheskikh pokazatelei i ritma serdtsa studentov pod vozdeistviem uchebnoi nagruzki [Change of cardio-dynamic parameters and the heart rhythm in students under influence of the academic load]. *Russian Journal of Physiology*, 2006, vol. 92, no. 7, pp. 817–826 (in Russian).
6. Boyko E.R. Problemy adaptatsii cheloveka k ekologicheskim i sotsial'nym usloviyam Severa [Problems of Human Adaptation to the Ecological and Social Conditions of the North]. In: Boyko E.R. ed. St. Petersburg Publ., 2009, 268 p. (in Russian).
7. Soroko S.I., Aldasheva A.A. Individual'nye strategii adaptatsii cheloveka v ekstremal'nykh usloviyakh [Individual Strategies of Human Adaptation Under Extreme Conditions]. *Human Physiology*, 2012, vol. 38, no. 6, pp. 38–86 (in Russian).

© Grechkina L.I., 2019

**Lyudmila I. Grechkina** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, leading researcher (e-mail: ludmila-50@mail.ru; tel.: +7 (413) 262-90-72; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9293-9722>).

8. Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ekologo-fiziologicheskaya kharakteristika klimaticheskikh faktorov Severa. Obzor literatury [Ecological-physiological characteristic of Northern climatic factors. Literature review]. *Ecologiya cheloveka*, 2012, no. 1, pp. 12–17 (in Russian).
9. Khasnulin V.I. Zdorov'e cheloveka i kosmogeofizicheskie faktory Severa [Human health and space geophysical factors of the North]. *Ecologiya cheloveka*, 2013, no. 12, pp. 3–13 (in Russian).
10. Nikitin Yu.P., Khasnulin V.I., Gudkov A.B. Sovremennye problemy severnoi meditsiny i usiliya uchenykh po ikh resheniyu [Contemporary Problems of Northern Medicine and Researchers' Efforts to Solve Them]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser. Mediko-biologicheskie nauki*, 2014, no. 3, pp. 63–72 (in Russian).
11. Arinchin N.I. Problema tenzii i tonii v norme i patologii krovoobrashcheniya [Problems of tension and tonia of blood circulation under normal and pathological conditions]. *Human Physiology*, 1978, vol. 4, no. 3, pp. 426–35 (in Russian).
12. Arinchin N.I., Gorbacevich A.I., Kononov V.I. Ekspress-metod opredeleniya tipov samoregulyatsii krovoobrashcheniya, predpatologicheskikh sostoyanii i patogeneticheskikh form giper- i gipotenzii [Short-term test for determining of blood circulation types, pre-pathological states and pathogenic forms of hyper- and hypotension]. *Automatization of scientific studies: Proceedings of XI of All-Soviet Union School on automatization of scientific studies*, Minsk, 1978, pp. 31–34 (in Russian).
13. Gomyranova N.V., Metelskaya V.A., Tkacheva O.N. [et al.]. Issledovanie vzaimosvyazi pokazatelei zhestkosti arterii s biokhimicheskimi faktorami aterotromboza u lits raznogo vozrasta [Assessment of the relation between arterial stiffness parameters and atherothrombosis factors in various age groups]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 65–69 (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2015-3-65-69
14. Skibitsky V.V., Gutova S.R., Fendrikova A.V. Osobennosti sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya, sosudistoi zhestkosti i tsentral'nogo aortal'nogo davleniya u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s rannimi narusheniyami uglevodnogo obmena [Features of diurnal blood pressure profile, arterial stiffness and central aortic pressure in patients with arterial hypertension and prediabetes]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2018, vol. 25, no. 2, pp. 127–134 (In Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-127-34
15. Averyanova I.V., Maximov A.L. Osnovnye kharakteristiki lipidnogo i uglevodnogo obmena u yunoshei Severo-Vostoka Rossii s razlichnymi tipami teloslozheniya [Main characteristics of lipid and carbohydrate metabolism observed in young males with different somatotypes of northeast Russia]. *Ecologiya cheloveka*, 2017, no. 12, pp. 40–44 (in Russian).

*Grechkina L.I. Hemodynamics parameters as risk markers of potential diseases in the cardiovascular system and their assessment in young men with different types of blood circulation self-regulation. Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 118–124. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.13.eng

Получена: 01.10.2018

Принята: 26.01.2019

Опубликована: 30.03.2019



## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

М.В. Авдеева<sup>1</sup>, Ю.А. Кренева<sup>2</sup>, В.П. Панов<sup>1,2</sup>, В.Н. Филатов<sup>1</sup>,  
А.В. Мельцер<sup>1</sup>, Л.А. Карасаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

<sup>2</sup>Городская поликлиника № 14, Россия, 194021, г. Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр., 35

По данным ВОЗ дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника встречаются у 80 % населения и составляют до 90 % всех случаев хронических заболеваний. Для оценки распространенности дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника среди жителей Санкт-Петербурга проведено скрининговое обследование 5797 человек (средний возраст  $56,52 \pm 18,39$  г.; индекс массы тела  $26,78 \pm 15,42$  кг/м<sup>2</sup>; длина спины  $443,30 \pm 39,85$  мм). Среди обследованных 25,6 % мужчин ( $n = 1482$ ) и 74,4 % женщин ( $n = 4315$ ). Всем участникам исследования проводилось комплексное обследование: анкетирование (специально разработанная анкета со 124 вопросами); рентгенологическое обследование позвоночника (трех отделов); компьютерная оптическая топография на аппарате DIERS Formetric 4D (Германия); консультация врача-невролога.

Выявлено, что распространенность дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника среди жителей Санкт-Петербурга составляет 71,5 %. У всех пациентов при обследовании обнаруживаются функциональные нарушения позвоночника. Прогрессирование дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника может быть связано не только с нарушением функционального состояния позвоночника, но и с влиянием социально-экономических факторов: социального положения ( $b = 0,43$ ;  $p < 0,01$ ), возраста ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,01$ ), особенностей профессиональной деятельности ( $b = 0,17$ ;  $p < 0,01$ ), ограниченных финансовых возможностей для поддержания здоровья ( $b = 0,15$ ;  $p < 0,01$ ). На риск развития дегенеративно-дистрофических заболеваний также влияют личностно-поведенческие факторы – редкое обращение за медицинской помощью ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,01$ ), низкая грамотность населения ( $b = 0,17$ ;  $p < 0,01$ ), самолечение ( $b = 0,14$ ;  $p < 0,01$ ). Риск развития дегенеративно-дистрофических заболеваний повышается под влиянием недостаточного качества медицинской помощи ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,01$ ).

Большинство факторов риска, влияющих на развитие и прогрессирование дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, являются управляемыми (личностно-поведенческие, социально-экономические, качество и доступность медицинской помощи). Своевременное обследование, лечение и реабилитация пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника являются важными направлениями повышения качества и доступности первичной медико-санитарной помощи.

**Ключевые слова:** распространенность дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, факторы риска, риск развития остеохондроза, возрастные изменения позвоночника.

© Авдеева М.В., Кренева Ю.А., Панов В.П., Филатов В.Н., Мельцер А.В., Карасаева Л.А., 2019

**Авдеева Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением (e-mail: Lensk69@mail.ru; тел.: 8 (812) 543-02-32; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>).

**Кренева Юлия Александровна** – заведующая отделением медицинской реабилитации (e-mail: krenewa@yandex.ru; тел.: 8 (812) 550-24-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4926-9639>).

**Панов Виктор Петрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением; главный врач (e-mail: p1-4@yandex.ru; тел.: 8 (812) 550-24-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0894-6656>).

**Филатов Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением (e-mail: Vladimir.Filatov@szgmu.ru; тел.: 8 (812) 543-02-32; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1017-9975>).

**Мельцер Александр Виталиевич** – доктор медицинских наук, профессор; проректор по развитию регионального здравоохранения и медико-профилактическому направлению (e-mail: rectorat@szgmu.ru; тел.: 8 (812) 303-50-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-457X>).

**Карасаева Людмила Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением (e-mail: ludkaras@yandex.ru; тел.: 8 (812) 543-02-32; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-0240>).

По данным ВОЗ дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (ДДЗП) встречаются у 80 % населения и составляют до 90 % всех случаев хронических заболеваний [1–5]. Скрининговые рентгенологические исследования показывают, что первые признаки ДДЗП в виде снижения высоты межпозвонковых пространств начинают появляться в возрасте 6 лет, а к 12 годам уже формируется субхондральный остеосклероз [6]. После 30 лет каждый пятый человек в мире страдает ДДЗП [1, 7]. У людей старше 50 лет патология костно-мышечной системы занимает лидирующее место в структуре общей заболеваемости [8, 9]. По некоторым данным распространенность ДДЗП и нарушений функции позвоночника составляет 122 на 1000 человек взрослого населения. При этом боли в спине спондилогенного характера наблюдаются у 80–100 % людей [10, 11], однако только около 40 % заболевших обращаются за медицинской помощью [12]. ДДЗП со спондилогенным болевым синдромом является второй по частоте после респираторных заболеваний причиной обращения к врачу и третьей – по частоте госпитализаций [13–16]. В последние годы растет число госпитализаций по поводу спондилогенного болевого синдрома [17]. Из общего числа страдающих ДДЗП около 10 % больных становятся инвалидами, а среди оперированных пациентов уровень инвалидности достигает 70,3 % [18]. Таким образом, распространенность ДДЗП достигает размеров пандемии и является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой развитых стран [2, 19]. Вместе с тем своевременное выявление, лечение и реабилитация крайне важны для повышения качества жизни и улучшения медико-социального прогноза больных с ДДЗП.

**Цель исследования** – изучить распространенность и факторы риска развития дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника у жителей Санкт-Петербурга по результатам комплексного скринингового обследования.

**Материалы и методы.** Для оценки распространенности ДДЗП среди жителей Санкт-Петербурга проведено скрининговое обследование 5797 человек (средний возраст  $56,52 \pm 18,39$  г.; индекс массы тела  $26,78 \pm 15,42$  кг/м<sup>2</sup>; длина спины  $443,30 \pm 39,85$  мм). Среди обследованных 25,6 % мужчин ( $n = 1482$ ) и 74,4 % женщин ( $n = 4315$ ). Набор материала осуществлялся методом простого случайного отбора среди населения, проживающего на территории обслуживания городской поликлиники. Критерии включения в исследование – возраст 18 лет и старше. Критерии невключения в исследование – отказ от обследования.

Всем участникам исследования проводилось комплексное обследование: анкетирование (специально разработанная анкета с 124 вопросами); рентгенологическое обследование позвоночника (трех отделов); компьютерная оптическая топография на аппарате DIERS Formetric 4D (Германия) по уста-

новленной методике [20, 21]; консультация врача-невролога. Компьютерная оптическая топография позволяла оценить параметры биомеханики позвоночника и таза по следующим показателям: длина спины в мм (C7-DM mm), наклон спины в градусах (C7-DM°), отклонение от вертикали в мм (VP-DM mm), перекос таза в градусах (DL-DR°), перекос таза в мм (DL-DR mm), скручивание таза в градусах (DL-DR°), наклон таза в градуса, угол кифоза в градусах (ICT-ITL°), угол поясничного лордоза в градусах (ITL-ILS°), ротация поверхности в градусах (RMS°), боковое отклонение в мм (VPDM mm).

Анализ статистических данных проводился в пакете прикладных программ Statistica 10.0. Статистические данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) или процентной доли (%). При сравнении качественных признаков рассчитывался критерий  $\chi^2$ . Выполнялся множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением и определением коэффициента регрессии  $b$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По данным рентгенологического обследования признаки ДДЗП выявлены у 71,5 %. Из них 15,4 % на момент исследования беспокоили боли в грудном отделе позвоночника, 14,7 % – боли в шейном отделе позвоночника, а 41,3 % – боли в поясничном отделе позвоночника (рисунок).

По результатам компьютерной оптической топографии функциональные нарушения позвоночника имелись у 100 % обследованных. Из представленных в табл. 1 данных видно, что из всех анализируемых показателей наиболее часто встречалось такое функциональное нарушение, как изменение угла поясничного лордоза (81,2 %), в том числе отклонение этого показателя выше (50,3 %) или ниже референсных параметров (30,9 %). Помимо этого при обследовании часто выявлялись такие функциональные нарушения со стороны позвоночника, как отклонение от нормы угла наклона спины (75,0 %) и угла кифоза (67,9 %).

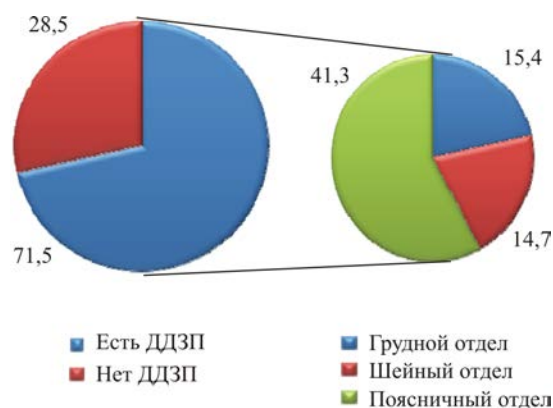


Рис. Распространенность ДДЗП (%) среди населения Санкт-Петербурга по результатам скринингового обследования

Таблица 1

Распространенность функциональных нарушений позвоночника по результатам скрининговой компьютерной оптической топографии

Показатель	Функциональных нарушений нет		Функциональные нарушения есть		$\chi^2$	$p$
	абс.	%	абс.	%		
Наклон спины в градусах (C7-DM°)	1449	25,0	4348	75,0	50,0	< 0,01
Отклонение от вертикали в мм (VP-DM mm)	2979	51,4	2818	48,6	0,18	> 0,05
Перекося таза в градусах (DL-DR°)	5509	95,0	288	5,0	162,0	< 0,01
Перекося таза в мм (DL-DR mm)	3150	54,3	2647	45,7	1,28	> 0,05
Скручивание таза в градусах (DL-DR°)	3066	52,9	2731	47,1	0,72	> 0,05
Наклон таза в градусах	2922	50,4	2875	49,6	0,02	> 0,05
Угол кифоза в градусах (ICT-ITL°)	1861	32,1	3936	67,9	24,5	< 0,01
Угол поясничного лордоза в градусах (ITL-ILS°)	1087	18,8	4710	81,2	79,4	< 0,01
Ротация поверхности в градусах (RMS°)	3359	57,9	5326	42,1	4,5	< 0,05
Боковое отклонение в мм (VPDM mm)	4937	85,2	860	14,8	100,83	< 0,01

Результаты регрессионного анализа показали, что на возникновение признаков спондилогенного болевого синдрома значимое влияние может оказывать не только функциональное состояние позвоночника (длина спины, угол кифоза, наклон спины, ротация поверхности, угол лордоза, наклон таза), но и биологические факторы. Так, из данных, представленных в табл. 2, видно, что появление спондилогенного болевого синдрома может быть связано с конституционными особенностями пациента (индекс массы тела  $b = 0,09$ ;  $p < 0,05$ ) и возрастом ( $b = 0,04$ ;  $p < 0,05$ ). В частности, пациенты без болевого синдрома оказались моложе ( $51,67 \pm 18,92$  и  $55,28 \pm 17,28$ ;  $p < 0,01$ ) и имели более низкий индекс массы тела ( $25,74 \pm 13,11$  и  $26,79 \pm 7,04$ ;  $p < 0,01$ ) чем те, кто жаловались на хронический болевой синдром.

По результатам регрессионного анализа выделены основные факторы, ассоциированные с ДДЗП. Все они стратифицированы на три категории: 1) социально-экономические факторы (социальный статус, возраст, ограниченные финансовые возможности для поддержания здоровья и др.); 2) факторы, ассоциированные с особенностями поведения и образа жизни индивида (низкая медико-профилактическая активность, самолечение, вид трудовой деятельности, редкое обращение за медицинской помощью и др.); 3) дефекты оказания медицинской помощи (недостаточное качество медицинской помощи, отсутствие диспансерного наблюдения и др.) (табл. 3).

*Социально-экономические факторы, ассоциированные с риском развития и прогрессирования ДДЗП.* Согласно результатам регрессионного анализа, к этой категории факторов риска отнесены: социальный статус ( $b = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ); возраст ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,001$ ); вид трудовой деятельности ( $b = 0,17$ ;  $p < 0,01$ ); ограниченные финансовые возможности для поддержания здоровья и проведения физкультурно-оздоровительных мероприятий ( $b = 0,15$ ;  $p < 0,05$ ); ограниченная доступность лекарственных препаратов, профилактических и оздоровительных мероприятий, необходимых для сохранения и укрепления здоровья ( $b = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ). Анализ влияния социального статуса на частоту развития ДДЗП показал, что спондилогенный болевой синдром чаще беспокоит работающих, чем неработающих или учащихся (56,5; 41,2; 2,3 % соответственно;  $\chi^2 = 10,2$ ;  $p < 0,01$ ). Установлено, что у большинства обследованных пациентов трудовая деятельность связана с умственным трудом (79,6 %) и реже – с физическим (20,4 %). При этом отмечено, что боли в спине чаще беспокоят людей, преимущественно занятых умственным трудом, чем лиц, занятых физическим трудом (67,6 и 32,4 % соответственно;  $\chi^2 = 24,5$ ;  $p < 0,001$ ). Среди пациентов, занятых преимущественно умственным трудом, на спондилогенный болевой синдром чаще жаловались работники сферы образования, медицины или творческих профессий (27,0 %), чем работники торговли и сферы обслужи-

Таблица 2

Функциональные изменения позвоночника, ассоциированные с риском развития и прогрессирования ДДЗП и спондилогенного болевого синдрома (множественная регрессия с пошаговым исключением)

Фактор риска, ассоциированный с развитием болевого синдрома	Коэффициент регрессии $b$	Стандартная ошибка $m$	$p$
Угол кифоза в градусах (ICT-ITL°)	0,14	0,02	< 0,001
Наклон спины в градусах (C7-DM°)	0,12	0,02	< 0,01
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	0,09	0,01	< 0,01
Длина спины в мм (C7-DM mm)	0,06	0,02	< 0,01
Ротация поверхности в градусах (RMS°)	0,05	0,02	< 0,01
Угол лордоза в градусах (ITL-ILS°)	0,05	0,02	< 0,01
Возраст (лет)	0,04	0,02	< 0,05
Наклон таза в градусах	0,04	0,02	< 0,05

Таблица 3

Основные факторы риска развития и прогрессирования ДДЗП у жителей Санкт-Петербурга  
(множественная регрессия с пошаговым исключением)

Фактор, ассоциированный с развитием заболевания	Коэффициент регрессии $b$	Стандартная ошибка $m$	$p$
<i>Социально-экономические факторы риска</i>			
Социальный статус (учащиеся, работающие, неработающие)	0,43	0,10	< 0,001
Возраст	0,18	0,06	< 0,01
Вид трудовой деятельности (умственный или физический труд)	0,17	0,03	< 0,01
Ограниченные финансовые возможности для поддержания здоровья, получения лечебно-оздоровительных процедур и проведения физкультурно-оздоровительных мероприятий	0,15	0,05	< 0,05
Ограниченная доступность лекарственных препаратов, профилактических и оздоровительных мероприятий, необходимых для сохранения и укрепления здоровья	0,14	0,06	< 0,05
<i>Личностно-поведенческие факторы риска</i>			
Редкое обращение за медицинской помощью	0,18	0,06	< 0,01
Непрофильная специализация врача, к которому пациент предпочитает обращаться при ухудшении самочувствия	0,18	0,09	< 0,01
Низкая грамотность и незнание основных принципов профилактики и лечения заболевания	0,17	0,06	< 0,01
Склонность к самолечению	0,14	0,08	< 0,01
Недостаточная медико-профилактическая активность пациентов ( $\downarrow$ комплайнс)	0,12	0,04	< 0,01
<i>Качество и доступность медицинской помощи как фактор риска</i>			
Недостаточная доступность первичной медико-санитарной помощи	0,18	0,04	< 0,001
Непрохождение профилактических медицинских осмотров	0,20	0,06	< 0,01
Недостаточное качество медицинской помощи	0,17	0,04	< 0,01
Недостаточное качество врачебного профилактического консультирования	0,15	0,09	< 0,01
Нерегулярное взаимодействие пациента с лечащим врачом	0,14	0,06	< 0,05
Редкое назначение лечебно-оздоровительных и восстановительных процедур в медицинских учреждениях в течение года	0,14	0,05	< 0,05
Отсутствие диспансерного наблюдения	0,11	0,09	< 0,05

вания (20,3 %) и работники сферы управления, экономики и финансов (20,3 %) ( $\chi^2 = 12,2$ ;  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что только 30,1 % пациентов отметили, что им доступны лекарственные средства, и они активно ими пользуются для лечения ДДЗП. Лишь 19,8 % респондентов сообщили о том, что им достаточно финансовых средств для получения всех необходимых оздоровительных мероприятий и лечения ДДЗП.

*Личностно-поведенческие факторы, ассоциированные с риском развития и прогрессирования ДДЗП.* Согласно результатам регрессионного анализа, к этой категории факторов риска отнесены: непрохождение профилактических медицинских осмотров ( $b = 0,20$ ;  $p < 0,01$ ); редкая обращаемость за медицинской помощью ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,01$ ); обращение за медицинской помощью к врачу непрофильной специальности при ухудшении самочувствия ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,01$ ); низкая грамотность и незнание основных принципов профилактики и лечения заболевания ( $b = 0,17$ ;  $p < 0,05$ ); склонность к самолечению ( $b = 0,14$ ;  $p < 0,01$ ); недостаточная медико-профилактическая активность пациентов ( $b = 0,12$ ;  $p < 0,01$ ); редкая обращаемость за медицинской помощью ( $b = 0,12$ ;  $p < 0,01$ ). В частности, о том, какие необходимо принимать лекарственные средства для профилактики и лечения ДДЗП, знали только 30,5 % пациентов со спондилогенным болевым синдром.

Групповое профилактическое консультирование по поводу ДДЗП проводилось только 3,1 % пациентов, однако большинство опрошенных не считают это необходимым (84,0 %).

*Качество и доступность медицинской помощи как фактор риска развития и прогрессирования ДДЗП.* Согласно результатам регрессионного анализа, к этой категории факторов риска отнесены: недостаточная доступность первичной медико-санитарной помощи ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,01$ ); некачественно проведенное профилактическое консультирование ( $b = 0,15$ ;  $p < 0,01$ ); редкое назначение лечебно-оздоровительных и восстановительных процедур в медицинских учреждениях в течение года ( $b = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ); редкое и нерегулярное взаимодействие пациента с лечащим врачом по поводу заболевания ( $b = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ); отсутствие диспансерного наблюдения при ДДЗП ( $b = 0,11$ ;  $p < 0,05$ ).

Анализ доступных литературных данных показывает, что в России проводились лишь единичные скрининговые исследования по изучению распространенности ДДЗП среди разных половозрастных групп населения [15, 16]. Так, в скрининговом исследовании с участием 452 человек получены данные о том, что распространенность ДДЗП среди взрослого населения составляет 56 % [3]. Вместе с тем результаты нашего скринингового исследова-



ния с участием 5797 человек показали, что ДДЗП может встречаться у 71,5 % лиц старше 18 лет.

Результаты эпидемиологического исследования, включавшего опрос более 46 000 жителей разных стран Европы и Израиля, свидетельствуют о том, что боль в спине различной локализации отмечают 24 % респондентов. Боль в поясничной области беспокоит 18 %, а боль в области шеи – 8 % взрослого населения Европы и Израиля [22]. В России также проводились эпидемиологические исследования, основанные на анкетировании ( $n = 3998$ ), которые показали высокую распространенность спондилогенного болевого синдрома (67,7 %), в том числе с временной утратой трудоспособности (36,7 %) [23]. Существует мнение, что ДДЗП чаще всего протекает бессимптомно, без каких-либо субъективных проявлений, а диагноз чаще всего ставится на основании рентгенологических исследований [24]. В нашем исследовании функциональные нарушения позвоночника диагностировались у 100 % ( $n = 5797$ ), а спондилогенный болевой синдром разной степени интенсивности встречался у 71,5 % обследованных лиц. О высокой распространенности спондилогенного болевого синдрома сообщается и в других исследованиях [12, 25]. В соответствии с полученными данными наиболее часто боли возникали именно в поясничном отделе позвоночника (41,3 %), что согласуется с данными других исследований [26]. Оказалось, что спондилогенный болевой синдром чаще беспокоит работающих пациентов и реже встречается среди неработающих и учащихся (56,5; 41,2; 2,3 % соответственно;  $\chi^2 = 10,2$ ;  $p < 0,01$ ). В других исследованиях также показано, что боли в спине чаще возникают в трудоспособном возрасте, что свидетельствует о медико-социальной значимости проблемы [22]. В нашем исследовании боли в спине чаще всего беспокоили лиц, занятых умственным трудом (79,6 %). Другие исследования, напротив, показали, что ДДЗП и спондилогенный болевой синдром чаще развиваются у лиц, занимающихся физическим трудом [27].

В исследовании определены ведущие факторы, влияющие на развитие и прогрессирование ДДЗП, которые стратифицированы на: 1) социально-экономические (социальный статус, возраст, ограниченные финансовые возможности для поддержания здоровья и др.); 2) ассоциированные с особенностями поведения и образа жизни индивида (низкая медико-профилактическая активность, самолечение, вид трудовой деятельности, редкое обращение за медицинской помощью и др.); 3) ассоциированные с недостаточным качеством и доступностью медицинской помощи (недостаточная доступность первичной медико-санитарной помощи, недостаточное качество профилактического консультирования пациентов, отсутствие диспансерного наблюдения и др.). Большинство этих факторов являются управляемыми – склонность к самолечению; редкая обращаемость за медицинской помощью; недостаточная грамотность населения в вопросах профилактики

и лечения заболевания; характер трудовой деятельности; повышенный индекс массы тела; недостаточное качество медицинской помощи и др. О недостаточном качестве медицинской помощи больным ДДЗП свидетельствуют и другие исследования. В частности, анализ результатов исследования качества медицинской помощи показал, что медицинская помощь надлежащего качества оказывается только в 14 % случаев лечения пациентов с ДДЗП. При этом подавляющее большинство врачебных ошибок связано с неоптимальным использованием ресурсов здравоохранения при диагностике заболеваний, из чего проистекают ошибки на этапе лечения пациентов [28]. Вместе с тем своевременное обследование и назначение восстановительного лечения способствует эффективному лечению спондилогенного болевого синдрома, а также значительному улучшению функционального состояния позвоночника у больных ДДЗП [1].

Отличительной особенностью вертебральной патологии является то, что в медицинском обеспечении участвуют врачи разных профилей: неврологи, физиотерапевты, терапевты, ревматологи, рефлексотерапевты, мануальные терапевты, гомеопаты и анестезиологи [29]. Наше исследование показало, что на процесс прогрессирования ДДЗП влияет то, что пациенты часто обращаются к непрофильному специалисту ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,05$ ), поэтому подвергают себя риску несвоевременного получения квалифицированной медицинской помощи.

В связи с тем что социально-экономическое положение общества постепенно улучшается, усиливаются меры социальной поддержки граждан и повышается объем финансирования здравоохранения – ограниченные финансовые возможности для поддержания здоровья и выполнения физкультурно-оздоровительных мероприятий ( $b = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ); ограниченную доступность лекарственных препаратов, необходимых для лечения ДДЗП ( $b = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ) – также можно отнести к управляемым факторам риска. Следовательно, из всех анализируемых параметров к неуправляемым факторам риска развития и прогрессирования ДДЗП можно отнести только возраст ( $b = 0,18$ ;  $p < 0,05$ ). В крупных многоцентровых зарубежных исследованиях также показано, что возраст является значимым фактором риска развития ДДЗП [2, 30]. Таким образом, для решения проблемы высокой заболеваемости ДДЗП необходим комплексный подход, нацеленный на социально-экономический рост, улучшение качества и доступности медицинской помощи, модификацию образа жизни и коррекцию управляемых факторов риска заболевания на индивидуальном уровне. Анализ распространенности ДДЗ и спондилогенного болевого синдрома среди жителей Санкт-Петербурга позволяет оценить масштаб проблемы, а полученные в исследовании данные могут быть использованы для определения потребности населения в медицинской реабилитации.

## Выводы

1. Согласно результатам скринингового обследования, распространенность ДДЗП среди жителей Санкт-Петербурга составляет 71,5 %. У всех пациентов при обследовании выявлены функциональные нарушения позвоночника, из которых наиболее часто встречалось отклонение от физиологической нормы угла поясничного лордоза (81,2 %), угла наклона спины (75,0 %) и угла кифоза (67,9 %).

2. Пациентов, страдающих ДДЗП, чаще всего беспокоят боли в поясничном отделе позвоночника (41,3 %) и реже болевой синдром в грудном (15,4 %) и шейном отделах позвоночника (14,7 %). При ДДЗП появление спондилогенного болевого синдрома может быть связано не только с нарушением функционального состояния позвоночника, но и с влиянием некоторых биологических факторов (возраст, повышение индекса массы тела).

3. На развитие ДДЗП и спондилогенного болевого синдрома влияет характер трудовой деятельности ( $b = 0,17$ ;  $p < 0,01$ ). В частности, эта патология чаще развивается у лиц, преимущественно занятых

умственным трудом, а не физическим (67,6 и 32,4 % соответственно;  $\chi^2 = 24,5$ ;  $p < 0,001$ ). Признаки ДДЗП и спондилогенного болевого синдрома чаще выявляются у работников сферы образования, медицины или творческих профессий и несколько реже – у работников торговли и сферы обслуживания; работников сферы управления, экономики и финансов ( $\chi^2 = 12,2$ ;  $p < 0,001$ ).

4. Большинство факторов риска, влияющих на процесс развития и прогрессирования ДДЗП, являются управляемыми – это социально-экономические, личностно-поведенческие факторы; качество и доступность медицинской помощи. Своевременное обследование, лечение и реабилитация пациентов с ДДЗП являются важным направлением повышения качества и доступности первичной медико-санитарной помощи.

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

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

## Список литературы

1. Восстановительный потенциал комплексных реабилитационных мероприятий при оказании первичной медико-санитарной помощи больным со спондилогенным болевым синдромом / Ю.А. Кренева, В.П. Панов, М.В. Авдеева, К.А. Богомолова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – № 2. – С. 76–82.
2. European Vertebral Osteoporosis Study and European Prospective Osteoporosis Study Groups. Degenerative intervertebral disc disease osteochondrosis intervertebralis in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over / G. Armbricht, D. Felsenberg, M. Ganswindt, M. Lunt, S.K. Kaptoge [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2017. – № 7. – P. 1189–1199.
3. European Vertebral Osteoporosis Study and European Prospective Osteoporosis Study Groups. Vertebral Scheuermann's disease in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over / G. Armbricht, D. Felsenberg, M. Ganswindt, M. Lunt, S.K. Kaptoge // Osteoporosis International. – 2015. – № 10. – P. 2509–2519.
4. Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in elderly subjects of population-based cohorts: the ROAD study / S. Muraki, H. Oka, T. Akune, A. Mabuchi, Y. En-Yo [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – № 9. – P. 1401–1406.
5. Lumbar spine radiographic features and demographic, clinical, and radiographic knee, hip, and hand osteoarthritis / A.P. Goode, S.W. Marshall, J.B. Renner, T.S. Carey, V.B. Kraus [et al.] // Arthritis Care. Res. (Hoboken). – 2012. – № 10. – P. 1536–1544.
6. Орел А.М. Возрастные аспекты эпидемиологии дегенеративно-дистрофических изменений межпозвонковых дисков по данным системного анализа рентгенограмм позвоночника // Медицинская визуализация. – 2010. – № 5. – С. 113–121.
7. Lumbar intervertebral disc degeneration and related factors in Korean firefighters / J. Tae-Won, A. Yeon-Soon, B. Junsu, L. Jong-In, K. Kun-Hyung [et al.] // BMJ Open. – 2016. – № 6. – P. e011587. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011587
8. Основные задачи Международной декады (the bone and joint decade 2000–2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России / А.И. Вялков, Е.И. Гусев, А.Б. Зборовский, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 2. – С. 4–8.
9. Low Back Pain: Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association / A. Delitto, S.Z. George, L.V. Dilten, J.M. Whitman, G.A. Sowa [et al.] // J. Orthop Sports Phys. Ther. – 2012. – № 4. – P. 1–57.
10. The Epidemiology of low back pain / D. Hoy, P. Brooks, F. Blyth, R. Buchbinder // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2010. – № 6. – P. 769–781.
11. Структура и частота болей в нижней части спины среди взрослого населения / З.В. Хетагурова, Л.Н. Габараева, И.Н. Тотров, З.А. Албегова // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 118–119.
12. Тюрников В.М. Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника: диагностика, клиника и лечение // Русский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия. – 2008. – № 26. – С. 17–46.
13. Поворознюк В.В. Боль в нижней части спины. Распространенность, причины, механизмы развития и особенности диагностики // Боль, суставы, позвоночник. – 2011. – № 1. – С. 13–22.

14. Пенина Г.О. Объективизация неврологических проявлений остеохондроза поясничного отдела позвоночника у жителей северных территорий // *Bulletin of the International Scientific Surgical Association*. – 2006. – № 3. – С. 37–38.
15. Вышлова И.А., Карпов С.М., Стародубцев А.И. Вертеброгенные болевые синдромы поясничного уровня: эпидемиология, клинические проявления // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2016. – № 4. – С. 586–587.
16. Распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза у телеутов – коренного сельского населения Кемеровской области / А.В. Осипов, А.Г. Чеченин, А.В. Колбаско, А.Л. Онищенко // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2013. – № 90. – С. 44–47.
17. Остеохондроз: анализ госпитализации пациентов с острым болевым синдромом / А.С. Повзун, О.Г. Кисельгоф, К.А. Повзун, Р.Р. Алимов, А.Г. Мирошниченко // *Скорая медицинская помощь*. – 2014. – № 4. – С. 61–64.
18. Олейник А.Д., Зарудский А.В., Фирсова Н.В. Ранняя диагностика различных форм поясничного остеохондроза // *Стационарзамещающие технологии: амбулаторная хирургия*. – 2007. – № 4. – С. 158–159.
19. Подчуфарова Е.В., Разумов Д.В. Роль болевого поведения в формировании инвалидизации у пациентов с хронической болью в спине // *Российский медицинский журнал*. – 2010. – № 3. – С. 11–18.
20. Harzmann H. Stellenwert der Videorasterstereografie als schuldrztliche Screeningmethode von skoliotischen Fehlhaltungen und strukturellen Skoliosen. Dissertation. – Мюнхен: Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Fakultät, 2000.
21. Schröder J., Stiller T., Mattes K. Referenzdaten in der Wirbelsäulenformanalyse // *Manuelle Medizin*. – 2011. – № 49. – P. 161–166.
22. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial / P.J. Siddall, M.J. Cousins, A. Otte, T. Griesing, R. Chambers [et al.] // *Neurology*. – 2006. – № 10. – P. 1792–1800.
23. Дорохов А.В., Дац Л.С., Меньшикова Л.В. Распространенность болей в спине среди подростков и взрослого населения г. Иркутска // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2007. – № 7. – С. 111–113.
24. Ибрагимов А., Аvezова Г.С. Медицинская и социальная значимость проблемы поясничного остеохондроза / Young scientists' and mentors' non-standart congress «International scientific-practical congress of pedagogues, psychologists and medics» // *European Association of pedagogues and psychologists «Science»*. – Geneva, 2017. – P. 151–153.
25. Адамбаев З.И., Киличев И.А. Востребованность стационарзамещающих амбулаторий в лечении и реабилитации больных с дегенеративными заболеваниями позвоночника в Узбекистане // *Проблемы современной науки и образования*. – 2016. – № 5. – С. 231–236.
26. Influence of lifestyle characteristics and VDR polymorphisms as risk factors for intervertebral disc degeneration: a case-control study / L.A. Vieira, A.A. Dos Santos, C. Peluso, C.P. Barbosa, B. Bianco [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2018. – № 11. DOI: 10.1186/s40001-018-0309-x
27. Клинико-эпидемиологические показатели дорсалгий / А.Г. Сафина, Н.В. Степук, Х.Б. Раимкулова, К.Б. Раимкулова, Ж.Ш. Зарпуллаев [и др.] // *Вестник КазНМУ*. – 2012. – № 3. – С. 59–62.
28. Каурова Т.А., Могучая О.В., Щедренко В.В. Анализ качества медицинской помощи пациентам с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника в Санкт-Петербурге // *Тюменский медицинский журнал*. – 2012. – № 2. – С. 28–29.
29. Совершенствование организации медицинской помощи пациентам с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника / А.В. Крутько, И.Ю. Бедорева, Л.С. Шалыгина, Л.В. Кислицына // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. – 2012. – № 2. – С. 26–31.
30. Risk factors for lumbar intervertebral disc height narrowing: a population-based longitudinal study in the elderly / A. Koji, Y. Tomomi, I. Nozomu, N. Akinobu, S. Akihiro // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2015. – № 16. – P. 344. DOI: 10.1186/s12891-015-0798-5

*Факторы риска развития и прогрессирования дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника по результатам скринингового обследования жителей Санкт-Петербурга / М.В. Авдеева, Ю.А. Кренева, В.П. Панов, В.Н. Филатов, А.В. Мельцер, Л.А. Карасаева // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 125–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.14*



## RISK FACTORS THAT CAUSE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DEGENERATIVE AND DYSTROPHIC DISEASES IN THE SPINAL COLUMN AS PER RESULTS OBTAINED DURING SCREENING TESTS ON PEOPLE LIVING IN SAINT PETERSBURG

**M.V. Avdeeva<sup>1</sup>, Yu.A. Kreneva<sup>2</sup>, V.P. Panov<sup>1,2</sup>, V.N. Filatov<sup>1</sup>,  
A.V. Mel'tser<sup>1</sup>, L.A. Karasaeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov's North-Western State Medical University of the RF Public Healthcare Ministry, 47 Piskarevskiy av., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

<sup>2</sup>Municipal polyclinic No.14, 35 the 2nd Murinskiy av, Saint Petersburg, 194021, Russian Federation.

*According to the WHO, degenerative-dystrophic diseases in the spinal column occur in 80% of overall population and account for up to 90% of all the chronic diseases cases. Data and methods. To assess prevalence of degenerative-dystrophic diseases in the spinal column among people living in Saint Petersburg, we performed screening tests on 5,797 people (their average age was  $56.52 \pm 18.39$ ; body mass index was  $26.78 \pm 15.42 \text{ kg/m}^2$ ; spine length was  $443.30 \pm 39.85 \text{ mm}$ ). Men accounted for 25.6% among the examined people ( $n=1,482$ ); women, for 74.4% ( $n=4,315$ ). All the participants underwent a complex examination; they were questioned (we applied a specially designed questionnaire made up of 124 questions); their spinal columns (3 sections in them) were x-rayed; we also accomplished computer optical topography with "DIERS Formetric 4D" device (Germany); the last stage was a consultation by a neurologist.*

*The prevalence of degenerative-dystrophic diseases in the spinal column amounts to 71.5% among people living in Saint Petersburg. We detected functional disorders in the spinal column in all the examined patients. Degenerative-dystrophic diseases in the spinal column can progress not only due to functional disorders in it but also under influence exerted by social and economic factors such as social status ( $b=0.43$ ;  $p<0.01$ ), age ( $b=0.18$ ;  $p<0.01$ ), occupational peculiarities ( $b=0.17$ ;  $p<0.01$ ), limited financial opportunities to preserve health ( $b=0.15$ ;  $p<0.01$ ). Personal and behavioral factors also exert their impacts on risks of degenerative-dystrophic diseases; such factors are rare appeal for medical aid ( $b=0.18$ ;  $p<0.01$ ), poor literacy of the population ( $b=0.17$ ;  $p<0.01$ ), self-treatment ( $b=0.14$ ;  $p<0.01$ ). Poor quality of medical health also causes elevated risks of degenerative-dystrophic diseases ( $b=0.18$ ;  $p<0.01$ ).*

*Most risk factors that influence development and progression of degenerative-dystrophic diseases in the spinal column are manageable (behavioral-personal factors, socioeconomic factors, quality and availability of medical aid). Timely examination, treatment, and rehabilitation of patients suffering from degenerative-dystrophic diseases are important spheres where quality and availability of primary medical and sanitary care can be improved.*

**Key words:** prevalence of degenerative-dystrophic diseases in the spinal column, risk factors, osteochondrosis risk, age-related changes in the spinal column.

© Avdeeva M.V., Kreneva Yu.A., Panov V.P., Filatov V.N., Mel'tser A.V., Karasaeva L.A., 2019

**Marina V. Avdeeva** – Doctor of Medicine, Professor at the Department of Public Health, Economics and Health Management (e-mail: Lensk69@mail.ru; tel.: + 7 (812) 543-02-32; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>).

**Julia A. Kreneva** – Head of the Rehabilitation Department (e-mail: krenewa@yandex.ru; tel.: + 7 (812) 550-24-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4926-9639>).

**Viktor P. Panov** – Doctor of Medicine, Professor at the Department of Public Health, Economics and Health Management (e-mail: p1-4@yandex.ru; tel.: + 7 (812) 550-24-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0894-6656>).

**Vladimir N. Filatov** – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Public Health, Economics and Health Management (e-mail: Vladimir.Filatov@szgmu.ru; tel.: +7 (812) 543-02-32; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1017-9975>).

**Alexander V. Mel'tser** – Doctor of Medicine, Professor, Vice-Rector responsible for the development of regional health care and preventive medical care (e-mail: rectorat@szgmu.ru; tel.: + 7 (812) 303-50-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-457X>).

**Lyudmila A. Karasaeva** – Doctor of Medicine, Professor at the Department of Public Health, Economics and Health Management (e-mail: ludkaras@yandex.ru; tel.: +7(812) 543-02-32; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-0240>).

## References

1. Kreneva Yu.A., Panov V.P., Avdeeva M.V., Bogomolova K.A. Vosstanovitel'nyi potentsial kompleksnykh reabilitatsionnykh meropriyatiy pri okazanii pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi bol'nym so spondilogenym bolevym sindromom [Restorative potential of complex rehabilitation in the primary health care provision for patients with degenerative disc diseases]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2018, no. 2, pp. 76–82 (in Russian).
2. Armbricht G., Felsenberg D., Ganswindt M., Lunt M., Kaptoge S.K., Abendroth K. [et al.]. European Vertebral Osteoporosis Study and European Prospective Osteoporosis Study Groups. Degenerative inter-vertebral disc disease osteochondrosis intervertebralis in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, no. 7, pp. 1189–1199.
3. Armbricht G., Felsenberg D., Ganswindt M., Lunt M., Kaptoge S.K., Abendroth K. European Vertebral Osteoporosis Study and European Prospective Osteoporosis Study Groups. Vertebral Scheuermann's disease in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over. *Osteoporos International*, 2015, no. 10, pp. 2509–2519.
4. Muraki S., Oka H., Akune T., Mabuchi A., En-Yo Y., Yoshida M. et al. Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in elderly subjects of population-based cohorts: the ROAD study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009, no. 9, pp. 1401–1406.
5. Goode A.P., Marshall S.W., Renner J.B., Carey T.S., Kraus V.B., Irwin D.E. et al. Lumbar spine radiographic features and demographic, clinical, and radiographic knee, hip, and hand osteoarthritis. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*, 2012, no. 10, pp. 1536–1544.
6. Orel A.M. Vozrastnye aspekty epidemiologii degenerativno-distroficheskikh izmenenii mezhpozvonkovykh diskov po dannym sistemnogo analiza rentgenogramm pozvonochnika [Age aspects epidemiology of degenerative dystrophic changes intervertebral disks on data system analysis spine roentgenograms]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2010, no. 5, pp. 113–121 (in Russian).
7. Tae-Won J., Yeon-Soon A., Junsu B., Jong-In L., Kun-Hyung K., Youngki K. [et al.]. Lumbar intervertebral disc degeneration and related factors in Korean firefighters. *BMJ Open*, 2016, no. 6, pp. e011587.
8. Vyalkov A.I., Gusev E.I., Zborovskii A.B., Nasonova V.A. Osnovnye zadachi Mezhdunarodnoi Dekady (the bone and joint decade 2000–2010) v sovershenstvovanii bor'by s naibolee rasprostranennymi zabolevaniyami oporno-dvigatel'nogo apparata v Rossii [Basic objectives of international «The bone and joint decade 2000–2010» in improvement of the measures against the most prevalent diseases of locomotor system in Russia]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2001, no. 2, pp. 4–8 (in Russian).
9. Delitto A., George S.Z., Dillen L.V., Whitman J.M., Sowa G.A., Shekelle P. [et al.]. Low Back Pain: Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 2012, no. 4, pp. 1–57.
10. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 2010, no. 6, pp. 769–781.
11. Khetagurova Z.V., Gabaraeva L.N., Totrov I.N., Albegova Z.A. Struktura i chastota bolei v nizhnei chasti spiny sredi vzroslogo naseleniya [Structure and frequency of pains in the lower part of the back among adult population]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2006, no. 2, pp. 118–119 (in Russian).
12. Tyurnikov V.M. Degenerativno-distroficheskie porazheniya pozvonochnika: diagnostika, klinika i lechenie [Degenerative-dystrophic lesions of the spine: diagnosis, clinic and treatment]. *Russkii meditsinskii zhurnal. Nevrologiya Psikiatriya*, 2008, no. 26, pp. 17–46 (in Russian).
13. Povoznyuk V.V. Bol' v nizhnei chasti spiny. Rasprostranennost', prichiny, mekhanizmy razvitiya i osobennosti diagnostiki [Pain in the lower back. Prevalence, causes, developmental mechanisms and diagnostic features]. *Bol', sustavy, pozvonochnik*, 2011, no. 1, pp. 13–22 (in Russian).
14. Penina G.O. Ob'ektivizatsiya nevrologicheskikh proyavlenii osteokhondroza poyasnichnogo otdela pozvonochnika u zhitelei severnykh territorii [Objectification of neurological manifestations of osteochondrosis of the lumbar spine among residents of northern territories]. *Bulletin of the International Scientific Surgical Association*, 2006, no. 3, pp. 37–38 (in Russian).
15. Vyshlova I.A., Karpov S.M., Starodubtsev A.I. Vertebrogennye bolevye sindromy poyasnichnogo urovnya: epidemiologiya, klinicheskie proyavleniya [Low back pain syndrome: epidemiology and clinical manifestations]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*, 2016, no. 4, pp. 586–587 (in Russian).
16. Osipov A.V., Chechenin A.G., Kolbasko A.V., Onishchenko A.L. Rasprostranennost' nevrologicheskikh proyavlenii poyasnichnogo osteokhondroza u teleutov koren'nogo sel'skogo naseleniya Kemerovskoi oblasti [Prevalence OF neurological manifestation lumbar osteochondrosis in primary population of Kemerovo region – teleuts]. *Acta Biomedica Scientifica*, 2013, no. 90, pp. 44–47 (in Russian).
17. Povzun A.S., Kisel'gof O.G., Povzun K.A., Alimov R.R., Miroshnichenko A.G. Osteokhondroz: analiz gositalizatsii patsientov s ostrym bolevym sindromom [Osteochondrosis: analysis of hospitalization of patients with acute pain]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*, 2014, no. 4, pp. 61–64 (in Russian).
18. Oleinik A.D., Zarudskii A.V., Firsova N.V. Rannaya diagnostika razlichnykh form poyasnichnogo osteokhondroza [Early diagnostics of different forms of the lumbar osteochondrosis]. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*, 2007, no. 4, pp. 158–159 (in Russian).

19. Podchufarova E.V., Razumov D.V. Rol' boleвого povedeniya v formirovani invalidizatsii u patsientov s khronicheskoi bol'yu v spine [The role of painful behavior in the formation of disability in patients with chronic pain in the back]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, 2010, no. 3, pp. 11–18 (in Russian).
20. Harzmann H.. Stellenwert der Videorasterstereografie als schulärztliche Screeningmethode von skoliotischen Fehlhaltungen und strukturellen Skoliosen. Dissertation. München, Ludwig-Maximilians-Universität Publ., Medizinische Fakultät, 2000.
21. Schröder J. Stiller T. Mattes, K. Referenzdaten in der Wirbelsäulenformanalyse. *Manuelle Medizin*, 2011, no. 49, pp. 161–166.
22. Siddall P.J., Cousins M.J., Otte A., Griesing T., Chambers R., Murphy T.K. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology*, 2006, no. 10, pp. 1792–1800.
23. Dorohov A.V., Dac L.S., Men'shikova L.V. Rasprostranennost' bolei v spine sredi podrostkov i vzroslogo naseleniya g. Irkutsk [The prevalence of back pain among adolescents and adults of Irkutsk]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 2007, no. 7, pp. 111–113 (in Russian).
24. Ibragimov A., Avezova G.S. Meditsinskaya i sotsial'naya znachimost' problemy poyasnichnogo osteokhondroza [Medical and social significance of the problem of lumbar osteochondrosis]. *European Association of pedagogues and psychologists «Science»*, 2017, pp. 151–153 (in Russian).
25. Adambaev Z.I., Kilichev I.A. Vostrebovannost' statsionarzameshchayushchikh ambulatoriev v lechenii i reabilitatsii bol'nykh s degenerativnymi zabolevaniyami pozvonochnika v Uzbekistane [The demand stationer of ambulatories in the treatment of and rehabilitation of patients with degenerative diseases of the spine in Uzbekistan]. *Problemy sovremennoi nauki i obrazovaniya*, 2016, no. 5, pp. 231–236 (in Russian).
26. Vieira L.A., Dos Santos A.A., Peluso C., Barbosa C.P., Bianco B., Rodrigues L.M.R. Influence of lifestyle characteristics and VDR polymorphisms as risk factors for intervertebral disc degeneration: a case-control study. *European Journal of Medical Research*, 2018, no 23, pp. 11.
27. Safina A.G., Stepuk N.V., Raimkulova H.B., Raimkulova K.B., Zarpullaev Zh.Sh., Bhat N.A. Kliniko-epidemiologicheskie pokazateli dorsalgii [Clinical and epidemiological indicators of dorsalgia]. *Vestnik KazNMU*, 2012, no. 3, pp. 59–62 (in Russian).
28. Analiz kachestva meditsinskoi pomoshchi patsientam s degenerativno-distroficheskimi zabolevaniyami pozvonochnika v Sankt-Peterburge [Analysis of the quality of care for patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine in St. Petersburg]. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*, 2012, no. 2, pp. 28–29 (in Russian).
29. Krut'ko A.V., Bedoreva I.Yu., Shalygina L.S., Kislitsyna L.V. Sovershenstvovanie organizatsii meditsinskoi pomoshchi patsientam s degenerativno-distroficheskimi zabolevaniyami poyasnichnogo otdela pozvonochnika [Improving the organization of medical care for patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine]. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*, 2012, no. 2, pp. 26–31 (in Russian).
30. Koji A., Tomomi Y., Nozomu I., Akinobu N., Akihiro S. Risk factors for lumbar intervertebral disc height narrowing: a population-based longitudinal study in the elderly. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2015, no. 16, 344 p.

*Avdeeva M.V., Krenova Yu.A., Panov V.P., Filatov V.N., Mel'tser A.V., Karasaeva L.A. Risk factors that cause development and progression of degenerative and dystrophic diseases in the spinal column as per results obtained during screening tests on people living in saint petersburg. Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 125–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.14.eng

Получена: 30.01.2019

Принята: 24.02.2019

Опубликована: 30.03.2019

## ПАЦИЕНТ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ФАКТОРЫ РИСКА НОВЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ

И.А. Новикова, Л.А. Некрутенко, Т.М. Лебедева, О.В. Хлынова, Е.А. Шишкина

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

*В последние годы на фоне тенденции к снижению показателей летальности в остром периоде инфаркта миокарда растет число больных, имеющих высокие риски повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Несмотря на внедрение мер вторичной профилактики, частота повторных инфарктов миокарда остается высокой, причем большая часть из них случается в течение первого года. Целью исследования было выявление основных факторов риска повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных в течение первого года после инфаркта миокарда. Было опрошено 40 пациентов, перенесших инфаркт миокарда с сентября 2017 г. по июль 2018 г., находящихся на этапе поликлинической реабилитации, проживающих в г. Перми. В исследовании использовалась оригинальная анкета.*

*Выявлено, что большую часть пациентов с инфарктом миокарда составляют мужчины. Средний возраст первого инфаркта приходится на первую половину шестого десятилетия жизни. У 45 % пациентов ишемическая болезнь сердца дебютирует с инфаркта миокарда. Установлено, что по крайней мере один фактор риска присутствует у всех пациентов. Наиболее распространенные факторы риска в данной популяции: отягощенная наследственность, низкий уровень физической активности, избыточный вес, неконтролируемая артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия. В нашем исследовании была выявлена низкая приверженность к лечению – менее 50 %, в первую очередь из-за недостаточной информированности о необходимости приема и ценовой доступности лекарственных препаратов. Таким образом, у больных, перенесших инфаркт миокарда и находящихся на этапе поликлинической реабилитации, в течение первого года остается высоким риск повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что говорит о недостаточной эффективности мер вторичной профилактики. При ведении больных с инфарктом миокарда следует оптимизировать взаимодействие врача и пациента, акцентировать больше внимания на приверженности к лечению.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, факторы риска, реваскуляризация, реабилитация, приверженность к лечению, вторичная профилактика.

Инфаркт миокарда (ИМ) – наиболее тяжелая форма ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее в последние годы наблюдаются положительные тенденции в ведении пациентов в остром периоде ИМ – раннее проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), раннее применение антитромбоцитарных препаратов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статинов, что проявляется снижением летальности на данном этапе [1–4]. Однако увеличение продолжительности жизни и рост числа больных, выживших после первого ИМ, ведет к увеличению риска новых сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на активное внедрение мер вторичной профилактики, частота повторных ИМ остается высо-

кой. По данным разных авторов, пациенты с повторными ИМ составляют от 14,0 до 41,6 % от общего числа больных, госпитализированных с ИМ [5–8]. До 40 % повторных ИМ случается в течение первого года [9]. Пациенты с повторным ИМ имеют, как правило, худший прогноз [8, 10, 11], что связано с большим числом осложнений. Тем не менее большинство шкал риска ИМ отражают только краткосрочный прогноз [12–14]. На амбулаторном этапе уделяется сравнительно мало внимания оценке факторов риска у этих пациентов [15].

По данным регистра острого коронарного синдрома (ОКС) Кемеровской области [16] за пятилетний период наблюдения у 26,5 % пациентов развился повторный ИМ, 40,0 % всех повторных ИМ пришлось на первый год, что подтверждает данные отде-

© Новикова И.А., Некрутенко Л.А., Лебедева Т.М., Хлынова О.В., Шишкина Е.А., 2019

**Новикова Ирина Александровна** – соискатель кафедры госпитальной терапии (e-mail: Nurdus@yandex.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3968-6498>).

**Некрутенко Людмила Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии (e-mail: lunekru@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9151-8195>).

**Лебедева Татьяна Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения (e-mail: super.oziz@yandex.ru; тел.: 8 (342) 236-12-56; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3374-8982>).

**Хлынова Ольга Витальевна** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии, профессор (e-mail: olgakhlynova@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>).

**Шишкина Екатерина Андреевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии (e-mail: doctor.shishkina@yandex.ru; тел.: 8 (342) 239-31-880; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6965-7869>).

ления неотложной кардиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, представленные выше [9]. В 18,4 % случаев повторный ИМ стал причиной летального исхода. Среди основных факторов риска повторного ИМ авторы выделяют возраст, низкий уровень образования и социальной обеспеченности, гиподинамию и мультифокальный атеросклероз. При этом у пациентов с повторным ИМ также распространены такие факторы риска, как семейный анамнез ИБС (70,0 %), гиперхолестеринемия (60,8 %), артериальная гипертензия (68,0 %), избыточная масса тела, ожирение (71,4 %), курение (61,6 %) и сахарный диабет (20,8 %). Однако по большинству данных показателей отсутствовали статистически значимые различия с группой пациентов, у которых ИМ развился впервые.

В проспективном когортном исследовании, выполненном в Новосибирске, 31,7 % повторных ИМ случились также в течение первого года [17]. Среди пациентов с повторным ИМ преобладали мужчины (59,2 %), артериальная гипертензия встречалась в 96,1 % случаев, курение – в 38,8 %, отягощенная по артериальной гипертензии и ИБС наследственность – в 76,3 и 52,5 % соответственно, в среднем уровень общего холестерина составил  $5,9 \pm 1,2$  ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) –  $32,2 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>.

В Якутии у пациентов после первого ИМ распространенность факторов риска также остается высокой. Через 12 месяцев после перенесенного события гиперхолестеринемия имеют 62,2 %, нарушение углеводного обмена – 35,6 %, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> – 26,7 %, абдоминальное ожирение – 75,6 %, курят 46,7 % больных [18].

Обратимся к зарубежным данным. В албанском исследовании пациенты с повторным ИМ чаще имели сердечную недостаточность, низкую фракцию выброса левого желудочка и многососудистое поражение коронарных артерий [19]. Они реже получали препараты, имеющие доказательную базу, а также реже подвергались реваскуляризации. В целом же распространенность факторов риска (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия) среди пациентов с повторным ИМ практически не отличалась от таковой у больных с впервые возникшим ИМ.

В исследовании, выполненном в Китае, независимыми факторами риска повторного ИМ были возраст, сахарный диабет и проведение реперфузии [20]. Пациенты с повторным ИМ имели более высокую госпитальную летальность.

Представляется необходимым отметить, что некоторые зарубежные исследования оценивают факторы риска только комбинированных конечных точек, не выделяя при этом отдельно повторные ИМ. Так, шведское исследование HELICON в качестве факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов через год после ИМ выделяет возраст (60 лет и более), сахарный диабет, сердечную недостаточность и непроведение реваскуляризации во время ИМ [21].

Таким образом, большинство авторов в качестве факторов риска повторного ИМ выделяют воз-

раст, гиперхолестеринемия, нарушение углеводного обмена, избыточную массу тела, курение, сердечную недостаточность и непроведение реваскуляризации.

Международные рекомендации по ведению пациентов с ИМ в качестве мер вторичной профилактики предлагают изменение образа жизни (отказ от курения, нормализацию массы тела), использование статинов, двойной антитромбоцитарной терапии, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-адреноблокаторов. Исследования 4S, CARE и LIPID показали, что прием статинов пациентами, имеющими в анамнезе инфаркт миокарда, ассоциировался с 30%-ным снижением летальности, возникновением новых инфарктов и потребностью в реваскуляризации миокарда [22–24]. Значительное снижение летальности было достигнуто благодаря применению аспирина, что продемонстрировало исследование ISIS-2 [25]. Добавление к аспирину блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор) привело к еще большему снижению летальности [26, 27]. Ингибиторы АПФ также очень тщательно изучались, и их положительное влияние на снижение летальности было хорошо документировано [28, 29]. В настоящее время их использование обязательно у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, передним ИМ, со сниженной фракцией выброса левого желудочка, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Бета-адреноблокаторы снижают потребность миокарда в кислороде и улучшают перераспределение кровотока от эпикарда к миокарду, уменьшая тем самым зону инфаркта и увеличивая выживаемость пациентов. Клинические исследования показали значительное снижение летальности, также наблюдалось уменьшение числа желудочковых аритмий и снижение частоты реинфарктов [30]. Данные эффекты были устойчивыми в долгосрочной перспективе при использовании пероральных форм бета-адреноблокаторов.

Приверженность к соблюдению рекомендаций врача остается невысокой. Между тем имеются данные о том, что прекращение приема лекарственных препаратов после ИМ приводит к увеличению риска смерти: отмена аспирина – отношение рисков (ОР) 1,82, отмена бета-адреноблокатора – ОР 1,96, отмена статина – ОР 2,86, отмена трех препаратов (аспирин, бета-адреноблокатор, статин) – ОР 3,81 [31]. Ряд авторов рассматривает низкую приверженность к лечению как один из факторов риска повторных ишемических событий. Так, в уже упомянутом выше регистре ОКС Кемеровской области только 28,8 % пациентов с повторным ИМ получали двойную антитромбоцитарную терапию в течение года, за пятилетний промежуток времени 22,0 % пациентов не принимали статины, 16,0 % – бета-адреноблокаторы [16]. По данным российского регистра «РЕКОРД» 18 % пациентов после ИМ прекращают прием двойной антитромбоцитарной терапии в течение первого года [32].



В исследовании, где представлена оценка приверженности к терапии после Q-позитивного ИМ у якутов, отмечается снижение приема всех групп препаратов к 12 месяцам: аспирин принимали только 45 % пациентов, блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов – 40 %, бета-адреноблокаторы – 41 %, ингибиторы АПФ/сартаны – 33 %, статины – 39 % [18].

**Цель настоящего исследования** – выявить основные факторы риска повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных в течение первого года после инфаркта миокарда в крупном промышленном центре.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлся город Пермь – краевой центр с населением 1 млн человек, типичная для России промышленно и транспортно нагруженная территория. Критериями включения пациента в исследование были: диагноз инфаркта миокарда, установленный в соответствии с «Третьим универсальным определением инфаркта миокарда» [33], отсутствие острой патологии и обострения хронических заболеваний, нарушений ритма сердца, системных заболеваний, тяжелых нарушений функций печени и почек. В исследовании использовалась оригинальная анкета. Было опрошено 40 пациентов, перенесших инфаркт миокарда от 3 до 12 месяцев назад (с сентября 2017 г. по июль 2018 г.), находящихся на этапе поликлинической реабилитации, проживающих в городе Перми.

Аналізу были подвергнуты следующие параметры: пол; возраст; наблюдение у врача по поводу сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) до возникновения ИМ; время, прошедшее с момента появления симптомов до обращения за медицинской помощью;

проведение реваскуляризации; спектр рекомендованных лекарственных препаратов; соблюдение рекомендаций врача; наследственность; индекс массы тела; уровень физической активности; уровень артериального давления; уровень общего холестерина крови; уровень глюкозы крови; статус курения.

Отягощенную наследственность оценивали по наличию в семье больного случаев манифестации ИБС у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за избыточную массу тела принимали ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>, за ожирение I степени – 30–35 кг/м<sup>2</sup>, ожирение II степени – 35–40 кг/м<sup>2</sup>, ожирение III степени – 40 кг/м<sup>2</sup> и более. Уровень физической активности относили к низкому, если она составляла менее 30 минут в день. К артериальной гипертензии относили уровень артериального давления  $\geq 140/90$  мм рт. ст., к гиперхолестеринемии в связи с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после ИМ – уровень общего холестерина  $\geq 4$  ммоль/л, к нарушению глюкозы плазмы крови натощак – уровень глюкозы венозной плазмы крови  $\geq 6,1$  ммоль/л.

Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакета прикладной программы Microsoft Excel. Количественные показатели представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение, качественные – как частоты, выраженные в процентах.

**Результаты и их обсуждение.** Общая характеристика пациентов, перенесших инфаркт миокарда, представлена в таблице.

Характеристика пациентов, перенесших инфаркт миокарда ( $n = 40$ )

Показатель	Данные
Пол, %:	
мужчины	55,0
женщины	45,0
Возраст (годы), лет:	
все	65,7 $\pm$ 9,9
мужчины	63,5 $\pm$ 7,6
женщины	68,3 $\pm$ 12,0
Наблюдение у врача по поводу кардиальной патологии до инфаркта миокарда, %	55,0
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	15,0
Приверженность к лечению до инфаркта миокарда, %	63,6
Среднее время до обращения за медицинской помощью, ч	111,5 $\pm$ 201,0
Тактика ведения пациентов во время госпитализации, %:	
медикаментозное лечение	40,0
стентирование, доля	55,0
аортокоронарное шунтирование	5,0
Приверженность к лечению после инфаркта миокарда, %	45,0
Факторы риска:	
отягощенная наследственность	65
индекс массы тела $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	68,4
курение	15,0
малоподвижный образ жизни	25,0
артериальная гипертензия	43,75
гиперхолестеринемия	55,6
глюкоза плазмы крови натощак $> 6,1$ ммоль/л	33,3

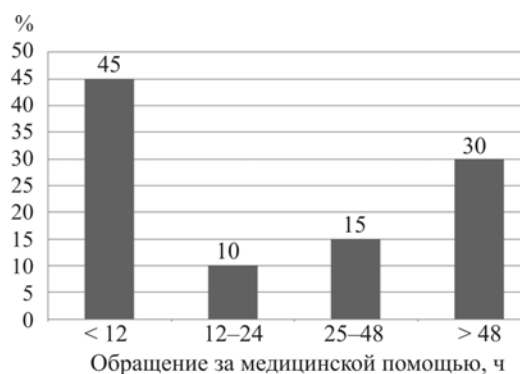


Рис. 1. Время (ч) от появления симптомов до обращения за медицинской помощью

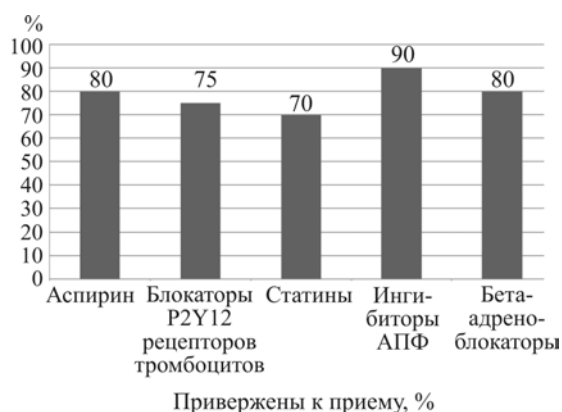


Рис. 2. Приверженность пациентов к приему различных групп лекарственных препаратов

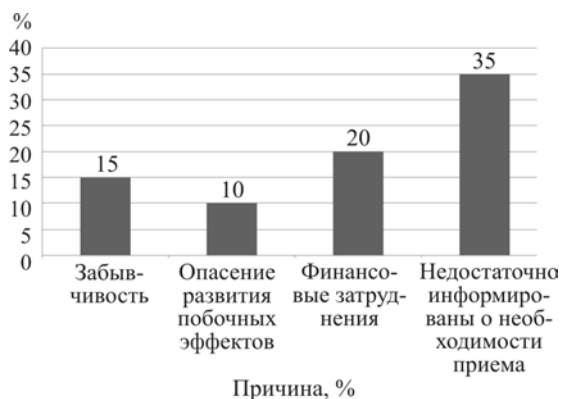


Рис. 3. Причины низкой приверженности к лечению

Большую часть среди данной группы пациентов составили мужчины. ИБС дебютировала с ИМ у 45 %, что согласуется с данными по Российской Федерации в целом [34]. Средний возраст первого инфаркта приходится на первую половину шестого десятилетия жизни –  $63,8 \pm 9,7$  г. Причем у мужчин ИМ возникают несколько раньше ( $63,5 \pm 7,6$  г.), чем у женщин ( $64,0 \pm 12,3$  г.). Полученные данные согласуются с половозрастной структурой пациентов с ИМ, включенных в регистр «РЕКОРД 3» в Пермском крае [35, 36].

Обращает на себя внимание недостаточный уровень выполнения первичных ЧКВ. Данной процедуре подверглось только 55 % пациентов. Этот факт,

возможно, связан с поздним обращением пациентов за медицинской помощью с момента возникновения симптомов (рис. 1). Около трети пациентов госпитализируются спустя двое суток и более, что не укладывается в рамки временного окна для выполнения первичного ЧКВ [37].

Анализ распространенности факторов риска у пациентов в реабилитационном периоде ИМ показал, что по крайней мере один фактор риска присутствует у всех пациентов. Более половины больных имеютотягощенную по ССЗ наследственность, четверть – низкий уровень физической активности, несмотря на отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии. Каждый седьмой пациент является активным курильщиком. Регулярно измеряют артериальное давление 80 % пациентов, среди них у половины не достигнуты целевые значения. Осведомлены о своем уровне глюкозы 60 % пациентов, уровне общего холестерина – только 45 %. Среди тех пациентов, которые контролируют данные показатели, нарушение глюкозы натощак наблюдается у трети больных, гиперхолестеринемия – более чем у половины. Избыточный вес имеют 31,6 % пациентов, ожирение I степени – 10,5 %, ожирение II степени – 21,1 %, ожирение III степени – 5,3 %.

Анализ приверженности к лечению показал, что более половины пациентов, перенесших ИМ, не соблюдают рекомендации врача. Причем меньшая приверженность к лечению отмечается у мужчин – 41,7 против 50,0 % у женщин. Наименьшая приверженность к приему отмечается для статинов и блокаторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов (рис. 2). Стоит отметить, что данные лекарственные препараты рекомендованы к приему всем пациентам, перенесшим ИМ, в отличие, например, от ингибиторов АПФ, которые имеют ряд показаний, приведенных выше. Среди причин низкой приверженности к лечению обращает на себя внимание недостаточная информированность о необходимости приема лекарственных препаратов, которую отметили более трети пациентов. Для каждого пятого пациента важна ценовая доступность препарата (рис. 3).

**Выводы.** Таким образом, у больных, перенесших инфаркт миокарда и находящихся на этапе поликлинической реабилитации, в течение первого года остается высоким риск повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В группе исследования широко представлены как немодифицируемые, так и модифицируемые факторы риска, среди которых наиболее частые – низкий уровень физической активности, избыточный вес, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия. Такая распространенность факторов риска говорит о недостаточной эффективности мер вторичной профилактики.

**Выводы.** Грамотное ведение пациентов после ИМ в реабилитационном периоде с коррекцией основных факторов риска повторных сердечно-сосудистых событий на сегодняшний день представляется чрезвычайно важным, так как от этого во многом

зависит качество жизни пациентов и долгосрочный прогноз выживаемости.

Одной из основных проблем вторичной профилактики является низкая приверженность к лечению как до, так и после ИМ, в первую очередь связанная с недостаточным информированием пациентов врачами о важности и необходимости приема лекарственных препаратов и коррекции модифицируемых факторов риска.

Обратимся к международному опыту. Так, в США в связи с большой загруженностью врачей большой популярностью пользуются высококвалифицированные практикующие медсестры, что позволяет при необходимости осуществлять непрерывное наблюдение за больными и повысить доступность медицинской помощи. Первый осмотр пациента, перенесшего ИМ, после выписки из больницы проводит врач. На данном этапе он выделяет группу наиболее тяжелых пациентов с большой коморбидностью, которые нуждаются в постоянном наблюдении. В отношении данной группы пациентов в дальнейшем применяется модель командного подхода к амбулаторной помощи: высококвалифицированные практикующие медсестры помогают врачам осуществлять мониторинг состояния здоровья у таких пациентов и проводить обучение здоровому образу жизни. Это может способствовать улучшению достижения целей вторичной профилактики, в частности, было показано повышение приверженности к приему статинов и увеличению числа пациентов, отказавшихся от курения [38].

Подобная практика в рамках проекта Леонардо была внедрена в регионе Апулия в Италии, где с пациентами, имеющими тяжелые хронические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, непосредственно работали менеджеры по уходу – специально обученные медсестры. В их обязанности входила помощь по коррекции образа жизни пациентов, наблюдение за их состоянием и предоставление необходимой медицинской информации. Это привело к ощутимому улучшению клинических параметров пациентов, которые, таким образом, достигли лучшего контроля над своим заболеванием [39].

В Норвегии для решения проблемы низкой приверженности к лечению предлагается увеличение ох-

вата пациентов программами кардиореабилитации, более детализированная подача информации в выписках и раздаточных материалах врачей общей практики относительно факторов риска, целей лечения, количества и периодичности визитов к врачу, акцентирование внимания на статусе курения пациента [40].

На Тайване уделяется большое внимание раннему (как наиболее уязвимому) периоду после выписки пациентов из стационара [41]. Первый визит пациентов к врачу происходит в течение первых семи дней после выписки, причем в большинстве случаев пациента наблюдает тот же врач, который осуществлял лечение пациента в стационаре. Этим достигается снижение числа повторных госпитализаций, что связано с лучшей осведомленностью врача об индивидуальных особенностях пациента и более высокой эффективностью медикаментозной терапии.

Данные примеры могут быть интересны для российской практики. Врачи стационаров и амбулаторного звена должны больше внимания уделять разъяснению пациентам целей лечения, в памятках, выдаваемых на руки пациентам, четко прописывать периодичность визитов к врачу, рекомендации по изменению образа жизни и приему лекарственных препаратов, причем лучше, если этому будет предшествовать краткая устная беседа. Желательно, чтобы на амбулаторном этапе пациент наблюдался у одного врача, который будет лучше осведомлен об особенностях течения заболевания у конкретного пациента, динамике его состояния. Может быть полезным расширение функциональных обязанностей медсестер в области наблюдения кардиологических больных из групп высокого риска, что позволит снять часть нагрузки с врачей и обеспечить более высокую приверженность к лечению. Таким образом, в перспективе оптимизация взаимодействия медицинского персонала и пациента может помочь улучшить управление рисками повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

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

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

### Список литературы

1. Trends in 28-day and 1-year mortality rates in patients hospitalized for a first acute myocardial infarction in Norway during 2001–2009: a “Cardiovascular disease in Norway” (CVDNOR) project / E. Sulo, S.E. Vollset, O. Nygard, G. Sulo, J. Iglund [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2015. – № 277. – P. 353–361.
2. Population trends and inequalities in incidence and short-term outcome of acute myocardial infarction between 1998 and 2007 / C. Koopman, M.L. Bots, A.A. van Oeffelen, I. van Dis, W.M. Verschuren [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – № 168. – P. 993–998.
3. Schmidt M., Jacobsen J.B., Lash T.L., Botker H.E., Sorensen H.T. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. 356–364.
4. Dudas K., Lappas G., Rosengren A. Long-term prognosis after hospital admission for acute myocardial infarction from 1987 to 2006 // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – № 155. – P. 400–405.
5. Стрельченко О.В. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2012 году: сб. статистических и аналитических материалов. – Новосибирск: Офсет, 2013. – Вып. 12. – С. 332.
6. The 60 minutes myocardial infarction project: characteristics on admission and clinical outcome in patients with reinfarction compared to patients with a first infarction / S. Wagner, U. Buczyk, R. Schiele [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1998. – № 19. – P. 879–884.

7. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction / A. Natali, S. Vichi, P. Landi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 339. – P. 229–234.
8. A prior myocardial infarction: how does it affect management and outcomes in recurrent acute coronary syndromes? / A.A. Motivala, U. Tamhane, V.S. Ramanath [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2008. – № 31. – P. 590–596.
9. Волкова Э.Г., Малыгина О.П., Левашов С.Ю. Повторные инфаркты миокарда: особенности изменения содержания биомаркеров и ремоделирования миокарда (исследования «случай – контроль») // *Кардиология.* – 2007. – № 7. – С. 26–28.
10. Predictors of in-hospital outcome after primary percutaneous coronary intervention for recurrent myocardial infarction / J. Shiraishi, Y. Kohno, T. Sawada [et al.] // *Circ. J.* – 2008. – № 72. – P. 1225–1229.
11. Comparison of outcome of recurrent versus first ST-segment elevation myocardial infarction (from National Israel Surveys 1998 to 2006) / A. Shotan, D.S. Blondheim, S. Gottlieb [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – № 107. – P. 1730–1737.
12. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making / E.M. Antman, M. Cohen, P.J. Bernink [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 284, № 7. – P. 835–842.
13. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators / E. Boersma, K.S. Pieper, E.W. Steyerberg [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 22. – P. 2557–2567.
14. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K.A. Fox, O.H. Dabbous, R.J. Goldberg [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Vol. 333, № 7578. – P. 1091–1094.
15. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry / K.A. Eagle, M.J. Lim, O.H. Dabbous [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 22. – P. 2727–2733.
16. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 10–50.
17. Негмаджонов У.У., Куимов А.Д. Повторные инфаркты миокарда: факторы риска, клиника, лечение [Электронный ресурс] // *Медицина и образование в Сибири.* – 2011. – № 6. – URL: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=548](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=548) (дата обращения: 23.12.2018).
18. Кылбанова Е.С., Гурьева Э.В., Павлова А.В. Частота встречаемости факторов риска и приверженность к медикаментозной терапии у якутов, перенесших Q-позитивный инфаркт миокарда // *Архив внутренней медицины.* – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 291–299.
19. Clinical profile and management of patients with incident and recurrent acute myocardial infarction in Albania – a call for more focus on prevention strategies / S. Myftiu, E. Sulo, G. Burazeri [et al.] // *Slovenian Journal of Public Health.* – 2017. – Vol. 56, № 4. – P. 236–243.
20. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction / C-F. Cao, S-F. Li, H. Chen, J-X. Song // *Journal of Geriatric Cardiology.* – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 836–839.
21. Long-term resource use patterns and healthcare costs after myocardial infarction in a clinical practice setting: results from a contemporary nationwide registry study / M. Janzon, M. Henriksson, P. Hasvold [et al.] // *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 291–298.
22. Scandanavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
23. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease / M. Tonelli, L. Moyé [et al.] // *Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – № 14. – P. 1605–1613.
24. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 339. – P. 1349–1357.
25. ISIS-2 collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1988. – Vol. 332, № 8607. – P. 349–360.
26. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / S.R. Steinhubl, P.B. Berger, J.T. Mann [et al.] // *JAMA.* – 2002. – № 288. – P. 2411–2420.
27. Berger J.S. Aspirin, clopidogrel, and ticagrelor in acute coronary syndromes // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – № 112. – P. 737–745.
28. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // *Lancet.* – Vol. 342, № 8875. – P. 821–828.
29. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 342. – P. 145–153.
30. Teo K.K., Yusuf S. Furberg C.D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials // *JAMA.* – 1993. – № 270. – P. 1589–1595.
31. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction / J.A. Spertus, F.A. Masoudi, K.J. Reid [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, № 17. – P. 1842–1847.
32. Эрлих А.Д. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения // *Атеротромбоз.* – 2014. – № 2. – С. 25–33.
33. Third Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Circulation.* – 2012. – № 126. – P. 2020–2035.
34. Научная платформа «профилактическая среда» [Электронный ресурс]. – 2013. – URL: [http://www.gnicpm.ru/UserFiles/prof\\_sreda\\_bazis\\_posl\\_variant.pdf](http://www.gnicpm.ru/UserFiles/prof_sreda_bazis_posl_variant.pdf) (дата обращения: 23.09.2018).
35. Пути оптимизации оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (по данным госпитального этапа регистра «Рекорд-3») / К.Н. Дульцев, О.М. Лапин, М.А. Ощепкова, Л.И. Сыромятникова, Е.М. Юнусов, А.А. Чижова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 5. – С. 196.
36. Лапин О.М. Сравнительный анализ режимов реперфузионной терапии в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики // *Пермский медицинский журнал.* – 2015. – Т. 32, № 5. – С. 37–43.

37. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – № 00. – P. 1–66.
38. Advanced practice provider versus physician-only outpatient follow-up after acute myocardial infarction / J.A. Rymer, A.Y. Chen, L. Thomas [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 17.
39. Feasibility and effectiveness of a disease and care management model in the primary health care system for patients with heart failure and diabetes (Project Leonardo) / M.M. Ciccone, A. Aquilino, F. Cortese [et al.] // *Vascular health and risk management*. – 2010. – № 6. – P. 297–305.
40. The follow-up after myocardial infarction – is it good enough? / J. Munkhaugen, K. Peersen, E. Sverre [et al.] // *Tidsskr. Nor. Lægeforen.* – 2018. – Vol. 138, № 5.
41. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission after acute myocardial infarction and heart failure / Y.C. Tung, G.M. Chang, H.Y. Chang, T.H. Yu // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 1.

*Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно-сосудистых катастроф / И.А. Новикова, Л.А. Некрутенко, Т.М. Лебедева, О.В. Хлынова, Е.А. Шишкина // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 135–143. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.15*

UDC 616.127-005.8-059-06-092.12  
DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.15.eng

Read  
online



## PATIENT AFTER CARDIAC INFARCTION: RISK FACTORS THAT CAN CAUSE NEW CARDIOVASCULAR DISASTERS

**I.A. Novikova, L.A. Nekrutenko, T.M. Lebedeva, O.V. Kchlynova, E.A. Shishkina**

E.A. Vagner's Perm State Medical University of the RF Public Healthcare Ministry, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

*Over recent years there has been a trend for a decrease in lethality during an acute cardiac infarction period; but at the same time there is a growth in a number of patients who run high risks of recurrent adverse cardiovascular events. Despite secondary prevention measures having been introduced, frequency of recurrent cardiac infarctions is still high, and most of them occur during the first year. Our research goal was to reveal basic risk factors that cause recurrent adverse cardiovascular events in patients during the first year after a cardiac infarction. We questioned 40 patients living in Perm who had had cardiac infarctions from September 2017 to July 2018 and who were undergoing polyclinic rehabilitation. To perform this questioning, we applied an original questionnaire.*

*We revealed that men prevailed among patients with cardiac infarction. The first infarction usually occurs in early 60ties. Ischemic heart disease starts with cardiac infarction in 45% patients. We detected that at least one risk factor occurred for all the patients; the most widely spread risk factors in the given population were burdened heredity, low physical activity, overweight, uncontrolled arterial hypertension, and hypercholesterolemia. We also revealed in our research that less than 50 % patients were committed to treatment and it was primarily due to low awareness about the necessity to take medications and also due to these medications being hardly affordable for patients. Therefore, patients who suffered from cardiac infarction and are undergoing polyclinic rehabilitation run an elevated risk of recurrent cardiovascular events during the first year and it means that secondary prevention measures are not efficient. When treating patients with cardiac infarction, we should optimize interaction between a physician and a patient and pay greater attention to a patient being committed to treatment.*

**Key words:** cardiac infarction, recurrent cardiac infarction, risk factors, revascularization, rehabilitation, commitment to treatment, secondary prevention.

© Novikova I.A., Nekrutenko L.A., Lebedeva T.M., Kchlynova O.V., Shishkina E.A., 2019

**Irina A. Novikova** – External Researcher at the Hospital Therapy Department (e-mail: Nurdus@yandex.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3968-6498>).

**Ludmila A. Nekrutenko** – Doctor of Medicine, Professor at the Hospital Therapy Department (e-mail: lunekru@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9151-8195>).

**Tatyana M. Lebedeva** – Doctor of Medicine, Professor at the Department for Public Health and Healthcare (e-mail: super.oziz@yandex.ru; tel.: +7 (342) 236-12-56; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3374-8982>).

**Olga V. Kchlynova** – Corresponding Member of the RAS, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Hospital Therapy Department (e-mail: olgakhlynova@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>).

**Ekaterina A. Shishkina** – Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Hospital Therapy Department (e-mail: doctor.shishkina@yandex.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6965-7869>).

## References

1. Sulo E., Vollset S.E., Nygard O., Sulo G., Igland J.[et al.]. Trends in 28-day and 1-year mortality rates in patients hospitalized for a first acute myocardial infarction in Norway during 2001-2009: a "Cardiovascular disease in Norway" (CVDNOR) project. *Journal of Internal Medicine*, 2015, no. 277, pp. 353–361.
2. Koopman C., Bots M.L., van Oeffelen A.A., van Dis I., Verschuren W.M., Engelfriet P.M. [et al.]. Population trends and inequalities in incidence and short-term outcome of acute myocardial infarction between 1998 and 2007. *International Journal of Cardiology*, 2013, no. 168, pp. 993–998.
3. Schmidt M., Jacobsen J.B., Lash T.L., Botker H.E., Sorensen H.T. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*, 2012, vol. 344, pp. 356–364.
4. Dudas K., Lappas G., Rosengren A. Long-term prognosis after hospital admission for acute myocardial infarction from 1987 to 2006. *International Journal of Cardiology*, 2012, no. 155, pp. 400–405.
5. Strelchenko O.V. Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya i zdravookhraneniya Sibirskogo federal'nogo okruga v 2012 godu. Sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov. [The main indicators of public health and health care of the Siberian Federal District in 2012. Digest of statistical and analytical materials. Release 12]. Novosibirsk: Ofset, 2013, pp. 332 (in Russian).
6. Wagner S., Burczyk U., Schiele R. [et al.]. The 60 minutes myocardial infarction project: characteristics on admission and clinical outcome in patients with reinfarction compared to patients with a first infarction. *European Heart Journal*, 1998, no. 19, pp. 879–884.
7. Natali A., Vichi S., Landi P. [et al.]. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 1998, no. 339, pp. 229–234.
8. Motivala A.A., Tamhane U., Ramanath V.S. [et al.]. A prior myocardial infarction: how does it affect management and outcomes in recurrent acute coronary syndromes? *Clinical Cardiology*, 2008, no. 31, pp. 590–596.
9. Volkova E.G., Malykhina O.P., Levashov S.Yu. Povtornye infarkty miokarda: osobennosti izmeneniya soderzhaniya biomarkerov i remodelirovaniya miokarda (issledovanie sluchai-kontrol'). *Kardiologiya*, 2007, no.7, pp. 26–28 (in Russian).
10. Shiraishi J., Kohno Y., Sawada T. [et al.]. Predictors of in-hospital outcome after primary percutaneous coronary intervention for recurrent myocardial infarction. *Circulation Journal*, 2008, no. 72, pp. 1225–1229.
11. Shotan A., Blondheim D.S., Gottlieb S. [et al.]. Comparison of outcome of recurrent versus first ST-segment elevation myocardial infarction (from National Israel Surveys 1998 to 2006). *American Journal of Cardiology*, 2011, no. 107, pp. 1730–1737.
12. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. [et al.]. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *The Journal of the American Medical Association*, 2000, vol. 284, no. 7, pp. 835–842.
13. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. [et al.]. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 22, pp. 2557–2567.
14. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. [et al.]. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*, 2006, vol. 333, no. 7578, pp. 1091–1094.
15. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. [et al.]. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *The Journal of the American Medical Association*, 2004, vol. 291, no. 22, pp. 2727–2733.
16. Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Gorbunova E.V. Osnovnye faktory, opredelyayushchie risk razvitiya povtornogo infarkta miokarda // *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachei*, 201, vol. 16, no. 1, pp. 10–50 (in Russian).
17. Negmadzhonov U.U., Kuimov A.D. Povtornye infarkty miokarda: faktory riska, klinika, lechenie [Recurrent myocardial infarction: risk factors, clinic, treatment]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri: elektronnyi nauchnyi zhurnal*, 2011, no. 6. Available at: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=548](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=548) (23.12.2018) (in Russian).
18. Kylbanova E.S., Gur'eva E.V., Pavlova A.V. Chastota vstrechaemosti faktorov riska i priverzhennost' k medikamentoznoi terapii u yakutov, perenesших Q-pozitivnyi infarkt miokarda [The frequency of occurrence of risk factors and adherence to drug therapy in Yakuts who had Q-positive myocardial infarction]. *Arhiv vnutrennei meditsiny*, 2018, vol. 8, no. 4, pp. 291–299 (in Russian).
19. Myftiu S., Sulo E., Burazeri G. [et al.]. Clinical profile and management of patients with incident and recurrent acute myocardial infarction in Albania – a call for more focus on prevention strategies. *Slovenian Journal of Public Health*, 2017, vol. 56, no. 4, pp. 236–243.
20. Cao C-F., Li S-F., Chen H., Song J-X. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology*, 2016, vol. 13, no. 10, pp. 836–839.
21. Janzon M., Henriksson M., Hasvold P. [et al.]. Long-term resource use patterns and healthcare costs after myocardial infarction in a clinical practice setting: results from a contemporary nationwide registry study. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 2016, vol. 2, no. 4, pp. 291–298.
22. Scandanavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, vol. 344, pp. 1383–1389.
23. Tonelli M., Moyé L. [et al.]. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *American Society of Nephrology*, 2003, no. 14, pp. 1605–1613.

24. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine*, 1998, no. 339, pp. 1349–1357.
25. ISIS-2 collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988, vol. 332, no. 8607, pp. 349–360.
26. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. [et al.]. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2002, no. 288, pp. 2411–2420.
27. Berger J.S. Aspirin, clopidogrel, and ticagrelorin acute coronary syndromes. *American Journal of Cardiology*, 2013, no. 112, pp. 737–745.
28. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, vol. 342, no. 8875, pp. 821–828.
29. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*, 2000, no. 342, pp. 145–153.
30. Teo K.K., Yusuf S. Furberg C.D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *The Journal of the American Medical Association*, 1993, no. 270, pp. 1589–1595.
31. Spertus J.A., Masoudi F.A., Reid K.J. [et al.]. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*, 2006, vol. 166, no. 17, pp. 1842–1847.
32. Erlikh A. D. Dvoynaya antitrombotsitarnaya terapiya: neobkhodimost' priverzhennosti k lecheniyu i vozmozhnosti ee povysheniya [Dual antiplatelet therapy: the need for adherence to treatment and the possibility of its increase]. *Aterotromboz*, 2014, no. 2, pp. 25–33 (in Russian).
33. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. [et al.]. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*, 2012, no. 126, pp. 2020–2035.
34. Nauchnaya platforma «profilakticheskaya sreda» [Scientific platform "Preventive environment"], 2013. Available at: [http://www.gnicpm.ru/UserFiles/prof\\_sreda\\_bazis\\_posl\\_variant.pdf](http://www.gnicpm.ru/UserFiles/prof_sreda_bazis_posl_variant.pdf) (23.09.2018) (in Russian).
35. Dultsev K.N., Lapin O.M., Oshepkova M.A., Syromyatnikova L.I., Yunusov E.M., Chizhova A.A. Puti optimizatsii okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s ostrym koronarnym sindromom (po dannym gosital'nogo etapa registra "Rekord-3") [Ways for optimization of rendering medical care to patients with acute coronary syndrome (by hospital register "Record-3" data)]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 5, p. 196 (in Russian).
36. Lapin O.M. Sravnitel'nyi analiz rezhimov reperfuzionnoi terapii v lechenii bol'nykh infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST v usloviyakh real'noi klinicheskoi praktiki [Comparative analysis of reperfusion therapy regimes in management of patients with ST segment elevation myocardial infarction in conditions of real clinical practice]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, vol. 32, no. 5, pp. 37–43 (in Russian).
37. Ibanez B. [et al.]. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2017, no. 00, pp. 1–66.
38. Rymer J.A., Chen A.Y., Thomas L. [et al.]. Advanced practice provider versus physician-only outpatient follow-up after acute myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*, 2018, vol. 7, no. 17.
39. Ciccone M.M., Aquilino A., Cortese F. [et al.]. Feasibility and effectiveness of a disease and care management model in the primary health care system for patients with heart failure and diabetes (Project Leonardo). *Vascular health and risk management*, 2010, no. 6, pp. 297–305.
40. Munkhaugen J., Peersen K., Sverre E. [et al.]. The follow-up after myocardial infarction – is it good enough? *Journal of the Norwegian Medical Association*, 2018, vol. 138, no. 5.
41. Tung Y.C., Chang G.M., Chang H.Y., Yu T.H. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission after acute myocardial infarction and heart failure. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 1.

Novikova I.A., Nekrutenko L.A., Lebedeva T.M., Kchlyanova O.V., Shishkina E.A. PATIENT After cardiac infarction: risk factors that can cause new cardiovascular disasters. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 135–143. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.15.eng

Получена: 06.11.2018

Принята: 24.02.2019

Опубликована: 30.03.2019

## РАСПОЗНАЮЩИЕ ГЛИКОПАТТЕРНЫ НК-КЛЕТКИ ПРОТИВ ОПУХОЛЕЙ НА ФОНЕ ЭПИДЕМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев**

Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского,  
Россия, 212125, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10

*Риски развития опухолевых процессов на фоне вирусных инфекций, а также факторы, определяющие эти риски или снижающие их, остаются недостаточно изученными. Цель – провести научный обзор исследований, посвященных оценке потенциала лектиновых НК-популяций (natural killers) клеточных популяций в организме с варьирующим набором лектиновых и других функционально значимых поверхностно-клеточных рецепторов против опухолей в условиях присутствия вирусов, в том числе эпидемически значимых. Показано, что в межклеточных коммуникациях и действии НК-популяций важную роль играет кофункционирование распознающих гликопаттерны лектиновых (базисных), Ig-подобных, цитотоксических и других эффекторных (настроечных) рецепторов и их лигандов, перераспределяющих цитокины. Сеть НК-популяций является перспективным ресурсом защиты организма, который необходимо учитывать при разработке новых противоопухолевых и антивирусных стратегий профилактического и лечебного профиля. Отсутствие в организме определенных НК-популяций с защитными функциями может рассматриваться как еще один – новый мультифакторный критерий риска вирусных и онкологических болезней у индивидуума или контингента индивидуумов региона. Приведенные данные могут быть использованы для разработки новых противоопухолевых, антивирусных и вакцинных препаратов и стратегий. К перспективным лигандам межклеточных коммуникаций иммунного надзора относятся пробиотические лектины*

**Ключевые слова:** вирусные инфекции, опухоли, многофакторное заболевание, факторы риска, рецепторные лектины, НК-клетки, противоопухолевые стратегии.

В последние годы исследователи отмечают высокую распространенность онкологической заболеваемости и смертности в мире. По данным GLOBOCAN-2018 и IARC (Международного агентства по исследованию рака), Россия в 2018 г. заняла пятое место в мире по числу смертей онкологических больных. Описаны случаи онкологии у пациентов, на которые влияют вирусные инфекции и коинфекции, например, до 2 % опухолевых болезней в мире, связанных с вирусом Эпштейна – Барр (EBV) [28]. В целом риски развития опухолевых процессов на фоне вирусных инфекций, а также факторы, определяющие эти риски или снижающие их, остаются недостаточно изученными.

Вместе с тем наблюдается рост интереса исследователей к клеточным популяциям врожденного иммунитета [1, 15, 19, 27]. Так, НК (natural killers)-

клеточные популяции (далее НК-популяции) играют повышенную роль в связи с формирующимся анти-телным иммунитетом у детей [6, 26]. Межклеточные коммуникации с участием НК-популяций привлекают особое внимание в связи с их антимикробным, антивирусным и противоопухолевым потенциалом. Важную роль в иммунитете играют распознающие паттерны рецепторы, к которым относятся рецепторные лектины (РЛ), распознающие и связывающие углеводы и гликоконъюгаты (ГК) [1, 2]. Однако в настоящее время роль НК-популяций в связи с опухолевыми процессами на фоне вирусных инфекций остается малоисследованной.

**Цель работы** – провести научный обзор исследований, посвященных оценке потенциала лектиновых НК-популяций с варьирующим набором лектиновых и других функционально значимых по-

© Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., 2019

**Лахтин Михаил Владимирович** – старший научный сотрудник, кандидат биологических наук (e-mail: info@gabrich.com; тел.: 8 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>).

**Лахтин Владимир Михайлович** – главный научный сотрудник, кандидат биологических наук (e-mail: lakhtinv@yandex.ru; тел.: 8 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>).

**Алёшкин Владимир Андрианович** – научный руководитель, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ (e-mail: info@gabrich.com; тел.: 8 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-6785-0016>).

**Афанасьев Станислав Степанович** – главный научный сотрудник, докто медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ (e-mail: afanasievss409.4@bk.ru; тел.: 8 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>).



верхностно-клеточных рецепторов против опухолей в условиях присутствия вирусов, в том числе эпидемически значимых.

**Вирусы и рассматриваемые в связи с ними опухоли.** К изучаемым в рассматриваемом аспекте вирусам относятся аренавирусы (*лимфоцитарный вирус хориоменингита*, LCMV), герпесвирусы (*цитомегаловирус*, CMV, в связи с острой лейкемией и В-клеточными лимфомами; коинфекциями с другими вирусами; *вирус Эпштейна – Барр*, EBV, в связи с мононуклеозами, лимфомами Бэркита; вагинальные герпесвирусы [7, 28, 34]), паповавирусы (*папилломавирусы* человека, HPV; в связи с раком шейки матки), поксвирусы (вирусы оспы коровы и мышей, *ортопоксвирус осповакцины*, VACV) [19, 27], ретровирусы (*вирусы иммунодефицита*, HIV, в том числе как коинфекция с CMV; в связи с лимфомами), флавивирусы (*вирус гепатита-С*, HCV; в связи с гепатоклеточными карциномами HCC); *вирусы гепатита-В* (HBV) и *гепатита-дельта* (HDV)) [25]; тогавирусы (*вирус чикунгунья*, *chikungunya*; в связи с саркомами) [24].

**Разнообразие NK-популяций, типизируемых рецепторными лектинами.** Подсемейство РЛ типа NKG2 представляет собой трансмембранные гликопротеины типа II, кодируемые в хромосоме 12 человека. Гены CD94 и NKG2 кластеризованы в NK-генном комплексе (NKC) в хромосоме 12 (в хромосомном генном кластере 12p12-p13, связанном с функционированием гетеродимерных CD94NKG2-рецепторов), кодирующие лектиновый внеклеточный домен и цитоплазматический домен для инициирования дальнейших коммуникаций NK-клеток и ряда популяций Т-клеток. Лектины подсемейства активирующих рецепторов NKG2D экспрессированы на NK-клетках, NK-Т-клетках (NKT), субпопуляциях гамма-дельта-Т-клеток, активированных CD8<sup>+</sup> Т-клетках (синергичных с системой компонента человека [21]), некоторых аутореактивных CD4<sup>+</sup> Т-клетках [41]. Иницирующими ответы организма против опухолей и вирусных инфекций обладают регулируемые посредством МНС-класс-I-молекулами и клетками популяции миелоидных клеток, моноцитов и NK-клеток. NK-клетки подсемейства РЛ NKG2 представлены лектинами и их производными в составе NKG2A/B/C/D/E/H: A/B, D – ингибиторы одних межклеточных путей (в том числе через ITIM-мотивы в РЛ, влияющие на SHP1-Туг-фосфатазу); C, F, E/H – активаторы других межклеточных путей (в том числе с вовлечением участия ITAM-несущих адаптерных белков DAP12 и DAP10, а также сигналинга через зависимые от протеин-Туг-киназы метаболические пути) [2, 11, 12, 15, 27].

Разнообразие лектиновых NK-популяций обусловлено не только комбинационной коэкспрессией генов NKG2, KIR (киллерные Ig-подобные рецепторы), NKp (природных цитотоксических рецепторов NCR) и CD на клетках, но и варьированием фенотипов взаимодействующих молекул (в том числе

в составе ди- и олигомерных гомо- и гетероструктур, подобных таким, как CD94NKG, тетрамерным HLA-E) и генетических вариантов РЛ (мультиаллельных типа NKG2C1/2/3; фенотипа NKG2E в виде двух альтернативных сплайсинговых форм NKG2E и NKG2H [27=24]), постепенно проявляющихся в условиях постгеномных изменений, при конструировании генетических химерных продуктов (укороченных типа NKG2Ce – С-концевой укороченной формы – NKG2C3); внеклеточных, трансмембранных и цитоплазматических / внутриклеточных доменов РЛ (типа NKG2F, экспрессирующегося только как внутриклеточная форма), продуктов генетических карт контактов (CD94–NKG2, других) [12, 27, 39, 40].

Онтогенез NK-клеток, в свою очередь, вносит вклад в разнообразие NK-популяций. Развитие NK-клеток от общего лимфоидного предшественника проходит несколько стадий. Появление CD122 (бета-цепи рецептора ИЛ-15) обозначает начало дифференцировки предшественника в направлении формирования NK-клеток. В процессе развития NK-клеток происходит прогрессивное экспонирование CD161; CD56, CD94/ NKG2A, NKp46 (NCR1, CD335), NKp44 (NCR2, CD336); NKG2D (экспрессирован на всех NK-клетках человека, участвует в коммуникационном разговоре (*Cross-Talk*) между лимфоидными и миелоидными клетками АВИ [36]); и, в конечном счете, CD16 и KIR [24]. Среди перечисленных пяти стадий развития NK-клеток стадии четыре и пять являются главными в случаях клеток периферической крови и характеризуются появлением CD56<sup>bright</sup> и CD56<sup>dim</sup> соответственно. CD56<sup>bright</sup> NK-популяции характеризуются высокой степенью экспрессии CD94. CD56<sup>dim</sup> NK-клетки соответствуют KIR- и CD16-популяциям как наиболее зрелым, превращающимся в цитотоксические клетки, которые становятся максимально и окончательно дифференцированными и экспрессируют CD57.

NKG2-рецепторы встречаются и среди сильно варьирующихся субпопуляций Т-лимфоцитов, что предполагает согласованное кофункционирование субпопуляций NK и цитотоксических Т-лимфоцитов [12]. NKG2H экспрессирован у небольшой части моноцитов периферической крови, но в большей степени обнаруживается у Т-клеток, стимулируемых анти-CD3-антителами [12].

На адаптивную экспрессию РЛ и распределение типов РЛ между популяциями клеток оказывают влияние общий статус организма (наследственность, возраст, пол, состояние иммунной системы, другое), наличие патологий, типы вирусов и опухолей [8, 10, 35].

В модуляции HLA-класса-I участвуют, преимущественно, рецепторы NKG2 и KIR и их лиганды [27, 41]. Сигналы, возникающие в результате взаимодействия между рецепторами CD94<sup>+</sup>NKG2<sup>+</sup>/KIR<sup>+</sup> и МНС-класс-I-гликопротеинами в ответ на появление аномальных паттерновых лигандов, перераспределяют активности NK-популяций. Реализация

мобильной памяти NK-клеток генетически предопределена. Геном организма характеризуется умеренным разнообразием генов NKG2 на фоне повышенного варьирования генов KIR [39]. Полиморфизм гена NKG2D обеспечивает модулирование NK-клеточной цитотоксичности. Это является важным, например, в связи с восприимчивостью организма к HPV-индуцированному раку [13]. У человека прогрессирует развитие ограниченных иммунологических функций системы МНС-Е/NKG2 на фоне расширения функций системы МНС-І/KIR [39]. В инфицированных вирусами клетках (как в случае CMV) экспрессия HLA-класса-І резко снижается с участием KIR, в том время как экспрессия HLA-E (обнаруживается на опухолевых клетках; служит участком связывания РЛ) является более устойчивой, поддерживаемой активирующими NKG2-рецепторами [10, 12, 27, 39].

Пулы лектиновых NK-популяций функционально значительно различаются, направлены на различные вирусные и клеточные мишени так, что имеют место соответствие NK-популяций (с соответствующими наборами лектиновых и других рецепторов) в рамках вида. Наблюдаются внутривидовые соответствия взаимодействия мышинных лектиновых Ly49H<sup>+</sup> NK-популяций против мышинного CMV [27], лектиновых NK-популяций человека или макака в зависимости от HIV1 или SIV соответственно [39]. Отмечена зависимость от возраста дифференцировка NK-клеток [24]. Уровни экспрессии CD94<sup>+</sup>NKG2C<sup>+</sup>/NKG2A<sup>+</sup>, NKG2D, NKp30 (NCR3, CD337) и NKp46 на NK-клетках снижаются с возрастом [32, 35]. Отмечены различия фенотипов NK-популяций в связи с полом [32]. Системы РЛ и экспонирующих их NK-клеток и других миелоидных клеток (моноцитов и макрофагов) варьируются в зависимости от возраста [6, 8, 24, 27, 32, 35]. NK-популяции определяются не только наборами лектиновых, Ig-подобных, цитотоксических и других рецепторных маркеров (NKG2, KIR, NKp, CD), но и соотношениями количеств их экспрессии, стадиями развития, зрелостью (степенью дифференцированности и выраженностью цитотоксичности).

**CD-индикаторы NK-популяций.** CD кофункционируют с РЛ как в индивидуальных NK-клетках, так и в составе кофункционирующих NK-популяций. РЛ в сочетании с CD идентифицируются как комбинированные маркеры клеточных популяций [1, 2]. Ниже приводятся некоторые ключевые CD:

– CD3 и CD20 (маркеры Т- и В-клеток) – отсутствие у NK-клеток;

– CD11b<sup>–</sup>CD27<sup>+</sup>; CD11b<sup>–</sup>CD27<sup>–</sup> – маркеры сниженной степени дифференцировки (незрелости) NK-клеток [19];

– CD56<sup>bright</sup>NKG2C<sup>+</sup> – популяция, способная к экспансии у CMV-индивидуалов; клетки проявляют ингибиторные Ig-like РЛ (KIR и *leukocyte Ig-like receptor* (LILRB1)), специфичные к HLA-класса-І-молекулам на фоне низких уровней активирующих

рецепторов NKp46 и NKp30 [27]; CD56<sup>bright</sup> – маркер незрелых NK-клеток (более 90 % NK-клеток, способных далее адаптироваться и превращаться в зрелые [11]);

– CD56<sup>dim</sup>/CD57<sup>+</sup>NKG2C<sup>+</sup>-популяции выявлены у пациента с лимфомой [11, 29]; у мужчин – повышенные частоты CD56<sup>dim</sup> и CD57<sup>+</sup> у NK-клеток [32]; CD57 – маркер терминальной дифференцировки NK-клеток [31]; CD56<sup>dim</sup> – популяции экспрессируют либо CD94NKG2A<sup>+</sup>, либо коэкспрессируют CD94NKG2C<sup>+</sup> и KIR<sup>+</sup> [11];

– CD69 – маркер активации дифференцировки NK-клеток [19];

– CD94<sup>+</sup>NKG2<sup>+</sup> с синергичным функционированием CD94/NKG2A и CD94/NKG2C [11, 24, 27], CD94 – важный фактор в защите от вирусов [11, 27, 31, 39];

– CD94<sup>+</sup>NKG2A<sup>+</sup>, NKG2D<sup>+</sup> и NKp46<sup>+</sup> – синергично функционирующие [24, 36];

– CD158a, CD158b – маркеры восстановления и усиления NK-популяции, продуцирующей перфорин и гранзимы [23].

**Цитокины и NK-популяции.** Противоопухолевое действие врожденного иммунитета реализуется через модуляцию продукции наборов цитокинов, в результате чего в местах локализации опухоли продуцируются (доставляются) цитотоксические в отношении опухолевых клеток факторы. Индуцируется противоопухолевая NK-продукция интерферона (ИФН-гамма) [6, 15, 17, 20, 22, 23, 24, 29], фактора некроза опухолей (ФНО) [15, 24, 29]. Контроль NK-клеток осуществляется посредством интерлейкинов (ИЛ-2, 5, 12, 13, 15, 18) [15, 24, 30] и с участием колониестимулирующего фактора (CSF1) [37]. ИЛ-15 является ключевым, критическим для NK-клеточного созревания, дифференцировки и выживания; потенцирует цитотоксичность NKG2-популяций [6, 24, 30]. На супрессию функций NK-клеток оказывает влияние трансформирующий фактор роста (TGF-бета) опухолевой природы [8, 40]. CSF1 индуцирует на инфильтрирующих опухоль макрофагах появление RAE-1-дельта – специфического лиганда, регулирующего NKG2D-популяции [37].

Способность NK-клеток продуцировать цитокины ассоциирована со специфическими стадиями развития NK-клеток. CD56<sup>bright</sup> NK-популяции эффективно продуцируют цитокины в ответ на стимулы, однако CD56<sup>dim</sup> NK-клетки могут быть более эффективными в продуцировании цитокинов [24]. ФНО-альфа продуцируется NK-клетками в процессе их дифференцировки, а способность продуцировать ИФН-гамма NK-популяциями приобретается позднее – на фоне конкуренции с экспрессией CD56 и снижения продукции ИЛ-5 и ИЛ-13 [24].

**Цитотоксические факторы NK-популяций.** В результате трансформации фенотипов в соответствующие цитотоксические популяции клеток высвобождаются гранзимы А, В, К, перфорин и другие противоопухолевые агенты [6, 19, 23]. Эти факторы

системно противопоставлены разрозненным факторам опухолей (лактатдегидрогеназам, TGF-бета, CSF1, другим) [8, 37, 40].

*NK-популяции с противоопухолевыми / антивирусными активностями* (очередность: NK-популяции; опухолевые мишени, сцепленные с вирусами; эффекты NK-популяций).

– NKG2A<sup>+</sup>CD56<sup>bright</sup>; «гуманизованная» мышинная В-клеточная лимфома; высвобождение ИФН-гамма популяцией, кооперация с NKp44-рецепторами для ингибирования В-клеточной трансформации, сцепленной с EBV [22];

– NKG2A<sup>+</sup>; в присутствии VACV популяция экспрессируется сильнее [19];

– NKG2A<sup>+</sup>KIR<sup>+</sup>; ограничивают литическую EBV-репликацию [28];

– NKG2A<sup>+</sup> против EBV [11];

– NKG2A<sup>+</sup>KIR<sup>+</sup>, NKG2A<sup>+</sup>NKG2C<sup>+</sup>KIR<sup>+</sup>, NKG2C<sup>+</sup>KIR<sup>+</sup>; CMV-инфицированные производные моноцитов человека; KIR<sup>+</sup>NKG2C<sup>+</sup> не влияет на ответ KIR<sup>+</sup>NKG2C<sup>+</sup>;

– NKG2C<sup>+</sup>; U266 (клетки множественной миеломы человека) от CMV-серопозитивных доноров, K562 (лейкемические клетки человека); стимуляция экспансии популяции в организме [6, 10], присутствие латентного CMV у здоровых доноров проявляется в усилении NK-цитотоксичности [6];

– NKG2C<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>; лимфомы; экспансия популяции в ответ на CMV [31];

– NKG2C<sup>+</sup> (преимущественно); лимфомы мышей – после аллогенной трансплантации происходит обусловленное присутствием CMV действие популяции [30];

– NKG2C<sup>+</sup> – противоопухолевое использование лигандов для NKG2C [33];

– NKG2C<sup>+</sup>; CMV – инфицированные эндотелиальные клетки аорты; характер модуляции популяции зависит от типа CMV-инфицированных клеток [10];

– NKG2C<sup>+</sup>NKG2A<sup>+</sup>; 221.AEH (трансфецированные HLA-E<sup>+</sup>-клетки лимфомы человека); NK-цитотоксичность втрое выше, чем у нетрансфецированных, 221.AEH и ИЛ15 способствуют экспансии популяции в организме [6, 33];

– NKG2C<sup>+</sup>CD94<sup>+</sup>; лимфома Бэркита; популяция участвует в защите кооперации с гамма-дельта-Т-клетками [11];

– NKG2C<sup>+</sup>NKG2A<sup>+</sup>KIR<sup>+</sup>; коинфекция EBV и CMV; стимуляция NK-популяции [11];

– NKG2C<sup>+</sup>CD56<sup>dim</sup>/CD57<sup>+</sup> (зрелые, цитотоксические); лейкемическая Т-клеточная лимфома; после трансплантации крови и реактивации CMV, популяция через два года увеличивается до 33 % всех лимфоцитов; продуцирует ФНО-альфа и ИФН-гамма против клеток лейкемической Т-клеточной лимфомы [29];

– NKG2D<sup>+</sup>; пациенты с HCV-индуцированными НСС; повышение экспрессии NKG2D на моноцитах при действии против опухолей с NKG2D-лигандами [8];

– NKG2D<sup>+</sup>; пациенты с аногенитальным раком (обнаруживается HPV); усиление NKG2D-обусловленной цитотоксичности, снижение восприимчивости к раку [13];

– NKG2D<sup>+</sup> (NK92: химерные TN-клетки); ксенографты HCV-индуцированных НСС; популяция с экспрессией NKG2D и продукцией ИФН-гамма, эффективная против TGF-бета-продуцирующих опухолевых клеток [40];

– NKG2D-4-1BB-CD3z-CAR<sup>+</sup>-перенаправленные Т-клетки CD45RA<sup>+</sup> памяти (CD45RA<sup>+</sup>NKG2D-CAR<sup>+</sup>) были цитотоксичными в отношении экспрессирующих лиганды к NKG2D остеосаркомным клеткам 531MII (лизировали их) *in vitro* и в организме мыши [16].

Из приведенных выше данных видно, что наиболее изученными NK-популяциями с РЛ NKG2-подсемейства являются мультифункциональные NKG2A<sup>+</sup>-, NKG2C<sup>+</sup>- и NKG2D<sup>+</sup>-популяции. Они выступают как распознающие гликопаттерны, инициаторные (в модуляции путей межклеточных коммуникаций) и базисные (для повышения селективности действия требуется присутствие дополнительных надстроечных / настроечных / тюнинговых рецепторов). Известны и другие сочетания рецепторов в NK-популяциях [11, 12, 35, 39]. Таким образом, совокупность NK-популяций действует по принципу «сеть-в-сети».

*Стратегии использования NK-популяций.* Защитные NK-популяции синергичны с прочими клеточными (CD8<sup>+</sup> Т-клетками, клетками крови, макрофагами, дендритными клетками) и сложными системами иммунитета. Важную роль играют накопление в организме противоопухолевых/антивирусных циркулирующих моноцитов с последующей их доставкой к опухоли; инфильтрационная экспансия клеток сетевого NK-компартамента в микроокружение опухоли.

Мультифункциональность генетических включений в геноме человека пока еще малоизучена, как, например, в случае выраженных эндогенных, подобных ретровирусным включений – около 8 % повторов в геноме человека [18]. Такие включения локализованы с генами защиты (лектиноподобными компонентами комплемента C4B и C4A [3]), что должно обеспечивать кофункционирование в защитном направлении [18]. Результатом такой защиты могли бы быть инициация и пролонгирование присутствия в организме сдерживающих экспансию вирусов пула протекторных NK-популяций. Примерами могут служить многочисленные случаи (латентная CMV-инфекция) сероположительных здоровых людей (не пациентов). Кроме того, более 90 % популяции взрослых людей (не обязательно пациентов) асимптоматически «переносят» присутствие EBV [7]. Таким образом, существующий в организме адаптивный репертуар профилактически и терапевтически значимых защитных NK-популяций открывает перспективы их применения про-

тив активных эпидемически значимых вирусных инфекций, а также против инициации и прогрессирования опухолей.

NKG2-рецепторы и их лиганды формируют метаболическую надзорную ось коммуникаций между лимфоидными и миелоидными клетками иммунитета; костимулируют цитотоксические ответы через NKp46-рецепторы NK-клеток и цитотоксические рецепторы Т-клеток; индуцируют наборы противоопухолевых и противовирусных цитокинов; поддерживают пролиферацию и выживание эффекторных клеток [36]. Это может быть использовано при выработке путей и стратегий борьбы с опухолями, в том числе через противовирусное действие. В результате достигается рост числа и внутриопухолевая экспансия востребованных NK-клеточных типов и популяций [11, 14, 15, 27]. Действие NK-популяций согласовано с системой комплемента [21].

Ниже приведены перспективные возможности использования NK-популяций:

- NKG2<sup>+</sup>-популяции для создания новых анти-вирусных стратегий (как в случаях HIV1) [31, 39];

- направленное использование NKG2D<sup>+</sup>-популяций против опухолей с использованием NKG2D-рецепторов надзорных эффекторных NK-клеток, которые в дежурном режиме проводят мониторинг появления/инициации на стрессовых клетках опухолевых лигандов – предвестников опухолей [8, 14]. При этом клетки, экспрессирующие NKG2D-лиганды (как в случае сверхэкспрессии комплексов у стрессовых клеток кишечника), распознаются и элиминируются надзорными клетками, что направлено на предотвращение карциногенеза, например, развитие рака прямой кишки [14];

- CD56<sup>bright</sup>NKG2A<sup>+</sup>-популяция в коррекции EBV-ассоциированных лимфом [22];

- терапия пациентов с острой лимфобластической лейкемией путем восстановления и увеличения NK-популяции с экспрессией CD158a, CD158b, перфорина и гранзима К среди NK-популяций, отличающихся экспрессией типов гранзима [23];

- использование трансплантации крови с терапевтическими NK-популяциями против гематологических опухолей [30];

- направленная с вовлечением NK-популяций регуляция взаимодействий адаптерными белками DAP12 и DAP10 [12, 27, 33];

- использование NK-популяций на основе ортологов и паралога РЛ млекопитающих для терапии пациентов [39];

- применение противоопухолевых генетически модифицированных химерных NK-популяций CAR[*chimeric antigen receptor*]-Т-клеток (например, с экспрессированным химерным рецептором TN, включающим внеклеточный и трансмембранный домены TGF-бета-типа-II-рецептора и внутрикле-

точный домен NK-клеточного активирующего рецептора NKG2D [40]).

Перспективными являются профилактические и терапевтические возможности предотвращения трансформации дисбиотических состояний мукозальных биотопов открытых полостей организма в опухолевые, в том числе с участием активирующей DDR-пути (*DNA damage response*) системы NKG2D/NKG2D-лиганды NK-популяций, а также действия пробиотических лектинов с цитокиноподобными активностями [5, 13, 14]. Поскольку при микробно-вирусных дисбиозах пробиотические лектины могут быть избирательно направлены на условные патогены (в том числе измененные в условиях воспаления) и могут выполнять функции пробиотиков при отсутствии пробиотической клеточной микрофлоры в мукозальных биотопах на фоне присутствия в биотопах HPV – потенциальных индукторов вагинального рака, можно прогнозировать противораковый / противовирусный синергизм пробиотических лектинов и NKG2D-обусловленной цитотоксичности, снижающей восприимчивость к раку [5, 13, 38].

**Выводы.** Влияние на сеть NK-популяций лектиновых (инициирующих каскады коммуникаций распознавания), Ig-подобных, цитотоксических, CD- и других рецепторов, а также их лигандов (в том числе ГК, модулирующих РЛ) перспективно для формирования и регуляции в организме пролонгированных противоопухолевых и противовирусных процессов. Отсутствие ключевых ориентированных NK-популяций с защитными функциями может рассматриваться как дополнительный новый мультифакторный критерий риска вирусных и онкологических болезней у индивидуума или контингента индивидуумов территории, региона. Целесообразно проводить диагностику имеющихся в организме ключевых NK-популяций для стратегической оценки противоопухолевого и противовирусного статуса доноров и пациентов, выработки оптимизированных персонализированных комбинированных режимов лечения, а также для конструирования профилактико-терапевтических клеточно-цитокиновых сочетаний с участием химерных генно-модифицированных NK-популяций типа CAR-T, например, для высокоэффективной направленной / селективной CAR-T-терапии рака [9, 16, 40]. Приведенные данные могут быть использованы для разработки новых противоопухолевых, противовирусных и вакцинных препаратов и стратегий. К перспективным лигандам межклеточных коммуникаций иммунного надзора относятся пробиотические лектины [3, 4].

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

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

## Список литературы

1. Лектиновые рецепторы в коммуникациях / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев // *News of science and education*. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 76–98.
2. Лектины в антираковых стратегиях / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, М.С. Афанасьев, С.С. Афанасьев // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 69–77.
3. Новые гликоконъюгаты-распознающие системы в прогнозировании антиинфекционного интерактома человека / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, В.А. Алёшкин // *Здоровье и образование в XXI веке. Серия: Медицина*. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 378–383.
4. Надзор за микробиоценозами: новые подходы / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, А.Л. Байракова, В.А. Алёшкин // *Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов / под ред. А.Ю. Поповой*. – СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. – С. 436.
5. Кандидные маркеры болезней урогенитальных биотопов: реактивность к лектинам пробиотиков / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, А.Л. Байракова, В.А. Алёшкин, М.С. Афанасьев // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 49–53.
6. Latent cytomegalovirus infection enhances anti-tumour cytotoxicity through accumulation of NKG2C<sup>+</sup> NK cells in healthy humans / A.B. Bigley, K. Rezvani, N. Shah, T. Sekine, N. Balneger, M. Pistillo [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2016. – Vol. 185, № 2. – P. 239–251.
7. NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection / O. Chijioko, V. Landtwing, C. Münz // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7, № 323. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00323
8. Immune evasion mediated by tumor-derived lactate dehydrogenase induction of NKG2D ligands on myeloid cells in glioblastoma patients / C.A. Crane, K. Austgen, K. Haberthur, C. Hofmann, K.W. Moyes, L. Avanesyan [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2014. – Vol. 111, № 35. – P. 12823–12828.
9. Exploiting natural killer group 2D receptors for CAR T-cell therapy / B. Demoulin, W.J. Cook, J. Murad, D.J. Graber, M.-L. Sentman, C. Loney [et al.] // *Future Oncology*. – 2017. – Vol. 13, № 18. – P. 1593–1605.
10. Cytomegalovirus-infected primary endothelial cells trigger NKG2C<sup>+</sup> natural killer cells / Z. Djaoud, R. Riou, P.J. Gavlovsky, S. Mehral, C. Bressollette, N. Gérard [et al.] // *Journal of Innate Immunity*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 374–385.
11. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using NK cells and the other NK cells and gamma-delta T cells / Z. Djaoud, L.A. Guethlein, A. Horowitz, T. Azzi, N. Nemat-Gorgani, D. Olive, D. Nadal [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2017. – Vol. 214, № 6. – P. 1827–1841.
12. NKG2H-expressing T cells negatively regulate immune responses / D. Dukovska, D. Fernández-Soto, M. Valés-Gómez, H.T. Reyburn // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 390. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00390
13. A functional polymorphism in the NKG2D gene modulates NK-cell cytotoxicity and is associated with susceptibility to Human Papilloma Virus-related cancers / J.L. Espinoza, V.H. Nguyen, H. Ichimura, T.T. Pham, C.H. Nguyen, T.V. Pham [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6, № 39231. DOI: 10.1038/srep39231
14. Espinoza J.L., Minami M. Sensing bacterial-induced DNA damaging effects via natural killer group 2 member D immune receptor: From dysbiosis to autoimmunity and carcinogenesis // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 52. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00052
15. Fehniger T.A., Cooper M.A. Harnessing NK cell memory for cancer immunotherapy // *Trends in Immunology*. – 2016. – Vol. 37, № 12. – P. 877–888.
16. Memory T Cells Expressing an NKG2D-CAR Efficiently Target Osteosarcoma Cells / L. Fernandez, J.-Y. Metais, A. Escudero, M. Vela, J. Valentin, I. Vallcorba [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Vol. 23, № 19. – P. 5824–5835. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0075
17. Georgantzou A., Papadopoulos N.G. Postnatal innate immune development: From birth to adulthood // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 957. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00957
18. Identification of a novel HERV-K (HML10): Comprehensive characterization and comparative analysis in non-human primates provide insights about HML10 proviruses structure and diffusion / N. Grandi, M. Cadeddu, M.P. Pisano, F. Esposito, J. Blomberg, E. Tramontano // *Mobile DNA*. – 2017. Vol. 8, № 15. DOI: 10.1186/s13100-017-0099-7
19. Weak vaccinia virus-induced NK cell regulation of CD4 T cells is associated with reduced NK cell differentiation and cytolytic activity / S.D. Hatfield, K.A. Daniels, C.L. O'Donnell, S.N. Waggoner, R.M. Welsh // *Virology*. – 2018. – Vol. 519. – P. 131–144.
20. Defective natural killer cell anti-viral capacity in paediatric HBV infection / I.L. Heiberg, L.J. Pallett, T.N. Winther, B. Høgh, M.K. Maini, D. Peppas // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2015. – Vol. 179, № 3. – P. 466–476.
21. Transient complement inhibition promotes a tumor-specific immune response through the implication of natural killer cells / V. Janelle, M.P. Langlois, E. Tarra, P. Lapierre, L. Poliquin, A. Lamarre // *Cancer Immunology Research*. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 200–206.
22. Tonsillar CD56<sup>bright</sup>NKG2A<sup>+</sup> NK cells restrict primary Epstein-Barr virus infection in B cells via IFN-gamma / A. Jud, M. Kotur, C. Berger, C. Gysin, D. Nadal, A. Lünemann // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 6130–6141.
23. Phenotype of NK cells determined on the basis of selected immunological parameters in children treated due to acute lymphoblastic leukemia / S. Koltan, R. Debski, A. Koltan, E. Grzesk, B. Tejza, A. Eljaszewicz [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 52. – P. 2369. DOI: 10.1097/MD.0000000000002369
24. High-resolution phenotyping identifies NK cell subsets that distinguish healthy children from adults / S. Mahapatra, E.M. Mace, C.G. Minard, L.R. Forbes, A. Vargas-Hernandez, T.K. Duryea [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0181134. DOI: 10.1371/journal.pone.0181134

25. Cytomegalovirus-driven adaptive-like natural killer cell expansions are unaffected by concurrent chronic hepatitis virus infections / D.F.G. Malone, S. Lunemann, J. Hengst, H.G. Ljunggren, M.P. Manns, J.K. Sandberg [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 525. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00525.
26. Contrasting adult and infant immune responses to HIV infection and vaccination / D.R. Martinez, S.R. Permar, G.G. Fouda // *Clinical and Vaccine Immunology*. – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 84–94.
27. Adaptive reconfiguration of the human NK-cell compartment in response to cytomegalovirus: A different perspective of the host-pathogen interaction / A. Muntasell, C. Vilches, A. Angulo, M. López-Botet // *European Journal of Immunology*. – 2013. – Vol. 43, № 5. – P. 1133–1141.
28. Münz C. Epstein-Barr virus-specific immune control by innate lymphocytes // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 1658. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01658
29. Expansion of NKG2C-expressing natural killer cells after umbilical cord blood transplantation in a patient with peripheral T-cell lymphoma with cytotoxic molecules / T. Muta, T. Yoshihiro, F. Jinnouchi, K. Aoki, Y. Kochi, T. Shima [et al.] // *Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 57, № 6. – P. 861–866.
30. Peled J.U., Jenq R.R. Not just leukemia: CMV may protect against lymphoma recurrence after allogeneic transplant // *Leukemia & Lymphoma*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 759–761.
31. Peppas D. Natural killer cells in human immunodeficiency virus-1 infection: spotlight on the impact of human cytomegalovirus // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 1322. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01322
32. Natural killer cell subsets and receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of a healthy Korean population: Reference range, influence of age and sex, and correlation between NK cell receptors and cytotoxicity / M.T. Phan, S. Chun, S.H. Kim, A.K. Ali, S.H. Lee, S. Kim [et al.] // *Human Immunology*. – 2017. – Vol. 78, № 2. – P. 103–112.
33. Elusive role of the CD94/NKG2C NK cell receptor in the response to cytomegalovirus: Novel experimental observations in a reporter cell system / A. Pupuleku, M. Costa-García, D. Farré, H. Hengel, A. Angulo, A. Muntasell [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 1317. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01317
34. Schrawat S., Kumar D., Rouse B.T. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2018. – Vol. 8, № 177. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00177
35. The expression of human natural killer cell receptors in early life / Y. Sundström, C. Nilsson, G. Lilja, K. Kärre, M. Troye-Blomberg, L. Berg // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 66, № 2–3. – P. 335–344.
36. Stojanovic A., Correia M.P., Cerwenka A. The NKG2D/NKG2DL axis in the crosstalk between lymphoid and myeloid cells in health and disease // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 827. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00827
37. Tumor-derived CSF-1 induces the NKG2D ligand RAE-1-delta on tumor-infiltrating macrophages / T.W. Thompson, B.T. Jackson, P.J. Li, J. Wang, A.B. Kim, K.T.H. Huang [et al.] // *Elife*. – 2018. – Vol. 7, № e32919. DOI: 10.7554/eLife.32919
38. Natural killer cell-based immunotherapy in gynecologic malignancy: A review / L.D. Uppendahl, C.M. Dahl, J.S. Miller, M. Felices, M.A. Geller // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 8, № 1825. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01825
39. Walter L., Petersen B. Diversification of both KIR and NKG2 natural killer cell receptor genes in macaques – implications for highly complex MHC-dependent regulation of natural killer cells // *Immunology*. – 2017. – Vol. 150, № 2. – P. 139–145.
40. Augmented anti-tumor activity of NK-92 cells expressing chimeric receptors of TGF-beta-R II and NKG2D / Z. Wang, L. Guo, Y. Song, Y. Zhang, D. Lin, B. Hu [et al.] // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 537–548.
41. NKG2D and its ligands: "One for all, all for one" / A. Zingoni, R. Molfetta, C. Fionda, A. Soriani, R. Paolini, M. Cipitelli [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 476. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00476

*Распознающие гликопаттерны nk-клетки против опухолей на фоне эпидемически значимых вирусных инфекций / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 144–153. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.16*



## NK-CELLS THAT IDENTIFY GLYCOPATTERNS AND THEIR ANTI-TUMOR POTENTIAL AGAINST A BACKGROUND OF EPIDEMICALLY SIGNIFICANT VIRAL INFECTIONS

**M.V. Lakhtin, V.M. Lakhtin, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasiev**

G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admirala Makarova Str., Moscow, 212125, Russian Federation

*Risks related to tumors development against a background of viral infections as well as factors that determine such risks or reduce them have not been examined profoundly so far. Our research goal was to accomplish a scientific review of research on a potential possessed by populations of lectin NK-cells (natural killers) in a body; such populations can have variable sets of lectin and other functionally significant cell surface receptors against tumors in a situation when viruses, including epidemically significant ones, penetrate a body. It is shown that co-functioning of various receptors and their ligands that redistribute cytokines (glycopattern-identifying lectin (basis) receptors, Ig-similar receptors, cytotoxic receptors, and other effector (adjusting) receptors) plays a significant role in intercellular communications and effects produced by NK-populations. NK-populations network is a promising resource for body protection and it should be taken into account when developing new anti-tumor and anti-viral preventive and medical strategies. When certain NK-populations with protective functions are absent in a body, it can be considered a new multi-factor risk of viral and oncologic diseases in an individual or a contingent living in a specific region. The reviewed data can be applied to develop new anti-tumor and anti-viral medications and vaccines as well as medical strategies. Probiotic lectins are promising ligands of intercellular communications associated with immune surveillance.*

**Key words:** viral infections, tumors, multi-factor disease, risk factors, receptor lectins, NK-cells, anti-tumor strategies.

### References

1. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A. Afanas'ev C.S. Lektinovy retseptory v kommunikatsiyakh. *News of science and education*, 2018, vol. 2, no. 3, pp. 76–98 (in Russian).
2. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanas'ev M.S. Afanas'ev S.S. Lektiny v antirakovykh strategiyakh. *Acta Biomedica Scientifica*, 2018, vol. 3, no. 4, pp. 69–77 (in Russian).
3. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A. Novye glikokon'yugaty-raspoznayushchie sistemy v prognozirovani antiinfektsionnogo interaktoma cheloveka. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. Seriya Meditsina*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 378–383 (in Russian).
4. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanas'ev S.S. [et al.]. Nadzor za mikrobiotsenozami: novye podkhody. Obespechenie epidemiologicheskogo blagopoluchiya: vyzovy i resheniya: materialy XI s'ezda Vserossiiskogo nauchno-prakticheskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov. Moscow, 2017. In: A. Yu. Popova ed. Sankt-Peterburg, FBUN NII epidemiologii i mikrobiologii imeni Pastera Publ., 2017, 436 p. (in Russian).
5. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanas'ev S.S., Bairakova A.L., Aleshkin V.A., Afanas'ev M.S. Kandidnye markery boleznei urogenital'nykh biotopov: reaktivnost' k lektinam probiotikov. *Acta Biomedica Scientifica*, 2018, vol. 3, no. 1, pp. 49–53 (in Russian).
6. Bigley A.B., Rezvani K., Shah N., Sekine T., Balneger N., Pistillo M. [et al.]. Latent cytomegalovirus infection enhances anti-tumour cytotoxicity through accumulation of NKG2C<sup>+</sup> NK cells in healthy humans. *Clinical & Experimental Immunology*, 2016, vol. 185, no. 2, pp. 239–251.

© Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., 2019

**Mikhail V. Lakhtin** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: info@gabrich.com; tel.: +7 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>).

**Vladimir M. Lakhtin** – Candidate of Biological Sciences, Chief Researcher at G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: lakhtinv@yandex.ru; tel: +7 (495) 708-02-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>).

**Vladimir A. Aleshkin** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist, Research Supervisor at G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: info@gabrich.com; tel: +7-985-998-01-22; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6785-0016>).

**Stanislav S. Afanasiev** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist, Chief Researcher at G.N. Gabrichevskiy's Moscow Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: afanasievss409.4@bk.ru; tel: +7-903-667-20-68; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>).

7. Chijioke O., Landtwing V., Münz C. NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection. *Frontiers Immunology*, 2016, vol. 7, no 323. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00323
8. Crane C.A., Austgen K., Habethur K., Hofmann C., Moyes K.W., Avanesyan L. Immune evasion mediated by tumor-derived lactate dehydrogenase induction of NKG2D ligands on myeloid cells in glioblastoma patients [et al.]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, vol. 111, no 35, pp. 12823–12828.
9. Demoulin B., Cook W.J., Murad J., Graber D.J., Sentman M.-L., Loney C. Exploiting natural killer group 2D receptors for CAR T-cell therapy [et al.]. *Future Oncology*, 2017, vol. 13, no. 18, pp. 1593–1605.
10. Djaoud Z., Riou R., Gavlovsky P.J., Mehral S., Bressollette C., Gérard N. [et al.]. Cytomegalovirus-infected primary endothelial cells trigger NKG2C<sup>+</sup> natural killer cells. *Journal of Innate Immunity*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 374–385.
11. Djaoud Z., Guethlein L.A., Horowitz A., Azzi T., Nemat-Gorgani N., Olive D., Nadal D. [et al.]. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using NK cells and the other NK cells and gamma-delta T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, vol. 214, no. 6, pp. 1827–1841.
12. Dukovska D., Fernández-Soto D., Valés-Gómez M., Reyburn H.T. NKG2H-expressing T cells negatively regulate immune responses. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 390. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00390
13. Espinoza J.L., Nguyen V.H., Ichimura H., Pham T.T., Nguyen C.H., Pham T.V. [et al.]. A functional polymorphism in the NKG2D gene modulates NK-cell cytotoxicity and is associated with susceptibility to Human Papilloma Virus-related cancers. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, no. 39231. DOI: 10.1038/srep39231
14. Espinoza J.L., Minami M. Sensing bacterial-induced DNA damaging effects via natural killer group 2 member D immune receptor: From dysbiosis to autoimmunity and carcinogenesis. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 52. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00052
15. Fehniger T.A., Cooper M.A. Harnessing NK cell memory for cancer immunotherapy. *Trends in Immunology*, 2016, vol. 37, no. 12, pp. 877–888.
16. Fernandez L., Metais J.-Y., Escudero A., Vela M., Valentin J., Vallcorba I. [et al.]. Memory T Cells Expressing an NKG2D-CAR Efficiently Target Osteosarcoma Cells. *Clinical Cancer Research*, 2017, vol. 23, no. 19, pp. 5824–5835. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0075
17. Georgountzou A., Papadopoulos N.G. Postnatal innate immune development: From birth to adulthood. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 957. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00957
18. Grandi N., Cadeddu M., Pisano M.P., Esposito F., Blomberg J., Tramontano E. Identification of a novel HERV-K(HML10): Comprehensive characterization and comparative analysis in non-human primates provide insights about HML10 proviruses structure and diffusion. *Mobile DNA*, 2017, vol. 8, no. 15. DOI: 10.1186/s13100-017-0099-7
19. Hatfield S.D., Daniels K.A., O'Donnell C.L., Waggoner S.N., Welsh R.M. Weak vaccinia virus-induced NK cell regulation of CD4 T cells is associated with reduced NK cell differentiation and cytolytic activity. *Virology*, 2018, vol. 519, pp. 131–144.
20. Heiberg I.L., Pallett L.J., Winther T.N., Høgh B., Maini M.K., Peppas D. Defective natural killer cell anti-viral capacity in paediatric HBV infection. *Clinical & Experimental Immunology*, 2015, vol. 179, no. 3, pp. 466–476.
21. Janelle V., Langlois M.P., Tarrab E., Lapierre P., Poliquin L., Lamarre A. Transient complement inhibition promotes a tumor-specific immune response through the implication of natural killer cells. *Cancer Immunology Research*, 2014, vol. 2, no. 3, pp. 200–206.
22. Jud A., Kotur M., Berger C., Gysin C., Nadal D., Lünemann A. Tonsillar CD56<sup>bright</sup>NKG2A<sup>+</sup> NK cells restrict primary Epstein-Barr virus infection in B cells via IFN-gamma. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 6130–6141.
23. Koltan S., Debski R., Koltan A., Grzesek E., Tejsa B., Eljaszewicz A. [et al.]. Phenotype of NK cells determined on the basis of selected immunological parameters in children treated due to acute lymphoblastic leukemia. *Medicine (Baltimore)*, 2015, vol. 94, no. 52, 2369 p. DOI: 10.1097/MD.0000000000002369
24. Mahapatra S., Mace E.M., Minard C.G., Forbes L.R., Vargas-Hernandez A., Duryea T.K. [et al.]. High-resolution phenotyping identifies NK cell subsets that distinguish healthy children from adults. *Public Library of Science*, 2017, vol. 12, no. 8, pp. e0181134. DOI: 10.1371/journal.pone.0181134
25. Malone D.F.G., Lunemann S., Hengst J., Ljunggren H.G., Manns M.P., Sandberg J.K. [et al.]. Cytomegalovirus-driven adaptive-like natural killer cell expansions are unaffected by concurrent chronic hepatitis virus infections. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 525. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00525
26. Martinez D.R., Permar S.R., Fouda G.G. Contrasting adult and infant immune responses to HIV infection and vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2015, vol. 23, no. 2, pp. 84–94.
27. Muntasell A., Vilches C., Angulo A., López-Botet M. Adaptive reconfiguration of the human NK-cell compartment in response to cytomegalovirus: A different perspective of the host-pathogen interaction. *European Journal of Immunology*, 2013, vol. 43, no. 5, pp. 1133–1141.
28. Münz C. Epstein-Barr virus-specific immune control by innate lymphocytes. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 1658. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01658
29. Muta T., Yoshihiro T., Jinnouchi F., Aoki K., Kochi Y., Shima T. [et al.]. Expansion of NKG2C-expressing natural killer cells after umbilical cord blood transplantation in a patient with peripheral T-cell lymphoma with cytotoxic molecules. *Internal Medicine*, 2018, vol. 57, no. 6, pp. 861–866.
30. Peled J.U., Jenq R.R. Not just leukemia: CMV may protect against lymphoma recurrence after allogeneic transplant. *Leukemia & Lymphoma*, 2017, vol. 58, no. 4, pp. 759–761.
31. Peppas D. Natural killer cells in human immunodeficiency virus-1 infection: spotlight on the impact of human cytomegalovirus. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 1322. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01322



32. Phan M.T., Chun S., Kim S.H., Ali A.K., Lee S.H., Kim S. [et al.]. Natural killer cell subsets and receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of a healthy Korean population: Reference range, influence of age and sex, and correlation between NK cell receptors and cytotoxicity. *Human Immunology*, 2017, vol. 78, no. 2, pp. 103–112.
33. Pupuleku A., Costa-García M., Farré D., Hengel H., Angulo A., Muntasell A [et al.]. Elusive role of the CD94/NKG2C NK cell receptor in the response to cytomegalovirus: Novel experimental observations in a reporter cell system. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, no. 1317. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01317
34. Sehwat S., Kumar D., Rouse B.T. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2018, vol. 8, no. 177. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00177
35. Sundström Y., Nilsson C., Lilja G., Kärre K., Troye-Blomberg M., Berg L. The expression of human natural killer cell receptors in early life. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2007, vol. 66, no. 2–3, pp. 335–344.
36. Stojanovic A., Correia M.P., Cerwenka A. The NKG2D/NKG2DL axis in the crosstalk between lymphoid and myeloid cells in health and disease. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 827. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00827
37. Thompson T.W., Jackson B.T., Li P.J., Wang J., Kim A.B., Huang K.T.H. [et al.]. Tumor-derived CSF-1 induces the NKG2D ligand RAE-1-delta on tumor-infiltrating macrophages. *Elife*, 2018, vol. 7, no. e32919. DOI: 10.7554/eLife.32919
38. Uppendahl L.D., Dahl C.M., Miller J.S., Felices M., Geller M.A. Natural killer cell-based immunotherapy in gynecologic malignancy: A review. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 8, № 1825. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01825
39. Walter L., Petersen B. Diversification of both KIR and NKG2 natural killer cell receptor genes in macaques – implications for highly complex MHC-dependent regulation of natural killer cells. *Immunology*, 2017, vol. 150, № 2, pp. 139–145.
40. Wang Z., Guo L., Song Y., Zhang Y., Lin D., Hu B. [et al.]. Augmented anti-tumor activity of NK-92 cells expressing chimeric receptors of TGF-beta-R II and NKG2D. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2017, vol. 66, no. 4, pp. 537–548.
41. Zingoni A., Molfetta R., Fionda C., Soriani A., Paolini R., Cippitelli M. [et al.]. NKG2D and its ligands: "One for all, all for one". *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 476. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00476

*Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S. NK-cells that identify glycopatterns and their anti-tumor potential against a background of epidemically significant viral infections. Health Risk Analysis, 2019, no. 1, pp. 144–153. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.16.eng*

Получена: 18.10.2018

Принята: 26.01.2019

Опубликована: 30.03.2019



## ОБЗОР МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФТАЛАТОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Т.С. Уланова, Т.Д. Карнажицкая, А.С. Зорина

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

*Фталаты (диэфиры фталевой кислоты) используются в качестве пластификаторов при производстве полимерных материалов, широкое применение которых привело к повсеместному загрязнению фталатами окружающей среды, продуктов питания, питьевой воды и биологических сред человека. Токсическое действие фталатов связано с нарушениями функции эндокринной системы, синтеза инсулина, репродуктивной токсичностью, возникновением аллергических реакций и бронхиальной астмы у детей и с другими заболеваниями. Основным источником действия фталатов на здоровье населения, в первую очередь детей, являются продукты питания. Для оценки риска неблагоприятного воздействия фталатов на детей необходима информация о содержании этих соединений в продуктах детского питания. С целью разработки высокочувствительной и селективной методики определения фталатов в продуктах детского питания проведен обзор научно-технической литературы по методам определения фталатов в продуктах питания для детей раннего возраста (молочных смесях, молочных кашах и мясных консервах). Установлено, что для анализа фталатов в детских продуктах питания применяются методы газовой и жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием с применением в качестве пробоподготовки широкого ряда методических приемов, напрямую влияющих на чувствительность и точность измерения. Актуальным остается вопрос эффективного извлечения фталатов классическими и современными способами экстракции и очистки извлечений от сложных пищевых матриц, в первую очередь от молочных и растительных жиров, присутствующих в продуктах питания для детей. Не решена проблема вторичного загрязнения анализируемых образцов фталатами из-за их присутствия в воздухе лабораторий, реактивах, растворителях и т.д. Показана необходимость разработки высокочувствительных, селективных и высокоточных методик определения фталатов в продуктах питания для детей. Актуализирована задача использования новых методических приемов пробоподготовки, устраняющих мешающее влияние матричного эффекта, специфичного для отдельных категорий продуктов, и снижающих риск вторичного загрязнения проб в ходе подготовки и анализа.*

**Ключевые слова:** фталаты, продукты питания, молочные смеси, мясные консервы, газовая и жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, пробоподготовка.

Фталаты (сложные эфиры о-фталевой кислоты) являются широко распространенными загрязняющими веществами, идентифицированными как эндокринные разрушители. Фталаты используются в качестве пластификаторов полимерных материалов на основе поливинилхлорида (ПВХ), полистирола и каучуков для придания гибкости и долговечности изделиям, доля которых в составе полимеров составляют 15–40 % по массе. Фталаты химически не связаны с полимером и вымываются из пластиковых изделий при эксплуатации. Пищевые продукты являются основным источником воздействия фталатов на человека, особенно на детей раннего возраста [1, 2, 3].

Воздействие фталатов приводит к гормональным нарушениям и нарушениям обмена веществ, к дефектам развития, репродуктивным отклонениям

и другим заболеваниям [4, 5]. Ди-2-этилгексилфталат классифицирован Международным агентством по изучению рака как «возможный канцероген человека» [5].

В последние десятилетия во многих странах проводятся масштабные исследования по оценке риска воздействия фталатов на состояние здоровья, установлению значений допустимого ежедневного потребления индивидуальных фталатов, определению концентрации фталатов в продуктах питания, питьевой воде, воздухе помещений, атмосферном воздухе и других средах. Одним из наиболее актуальных направлений исследований при воздействии фталатов на здоровье детского населения, в особенности детей раннего возраста (от рождения до трех лет), является мониторинг загрязнения молока и мо-

© Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зорина А.С., 2019

**Уланова Татьяна Сергеевна** – доктор биологических наук, заведующий отделом химико-аналитических методов исследования (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел.: 8- (342) -233-10-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9238-5598>).

**Карнажицкая Татьяна Дмитриевна** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией методов жидкостной хроматографии (e-mail: tdkarn@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6768-0045>).

**Зорина Анастасия Сергеевна** – химик лаборатории методов жидкостной хроматографии (e-mail: root@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-9921>).

лочных продуктов (порошкообразные и жидкие молочные смеси и молочные каши), так как они являются единственным источником питания детей раннего возраста.

Ниже представлен обзор методов определения фталатов в продуктах питания для детей раннего возраста (молочные смеси, молочные каши, мясные консервы). Основное внимание обращается на способы подготовки проб к инструментальному анализу и снижению риска вторичного загрязнения фталатами анализируемых образцов.

Определение фталатов в пищевых продуктах началось более 50 лет назад [6, 7]. В отличие от других химических загрязнителей, информация о содержании фталатов в продуктах питания была ограничена из-за проблем, связанных с методическим обеспечением и высоким уровнем содержания фталатов в холостых пробах, обусловленным загрязнением лабораторных сред, реактивов и материалов.

В соответствии с СанПиН 2.3.2.1940-05 продукты питания, производимые для детей раннего возраста, – это пищевые продукты, предназначенные для питания детей в возрасте от рождения до трех лет, состав и свойства которых соответствуют их возрастным физиологическим особенностям [8]. Питание для детей раннего возраста представляет собой заменители грудного молока, изготовленные на основе молока сельскохозяйственных животных или растительного сырья (коровьего молока и др., белков сои), а также продукты прикорма, производимые на основе продуктов животного и/или растительного происхождения и вводимые в рацион ребенка первого года жизни в качестве дополнения к грудному молоку или его заменителям в жидком виде, в виде пюре и сухих смесей.

Несмотря на многочисленные публикации, связанные с методическими подходами к определению фталатов в продуктах питания разных категорий, информация о методах их анализа в продуктах для детей раннего возраста ограничена, в основном сведения касаются присутствия фталатов в разнообразных продуктах питания общего употребления. Так, научно-техническая информация, представленная на сайте SciensDirect, показала, что из 7343 статей по ключевым словам «determination of phthalates» за последние пять лет только 356 статей касаются анализа фталатов в детском питании [9].

Для количественного определения смеси фталатов в продуктах питания, в том числе для детей раннего возраста, в последние годы применяются методы жидкостной и газовой хроматографии в комплексе с масс-спектрометрией, успешно решающие вопрос чувствительности и селективности методик выполнения измерений. Помимо масс-спектрометрических детекторов газохроматографическое определение проводят с использованием детекторов ионизации в пламени, электронного захвата [10], анализ фталатов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводят

с использованием ультрафиолетового и флуориметрического детекторов [10].

Наиболее часто для инструментального анализа фталатов используется капиллярная газовая хроматография (ГХ) с последующим масс-спектрометрическим (МС) детектированием аналитов (ГХ/МС) [11]. Одним из широко применяемых методических приемов при газохроматографическом анализе фталатов в продуктах питания является процедура дериватизации (в основном этерификация) с целью перевода анализируемых соединений в более летучее состояние, так как температура кипения фталатов достаточно высокая (от 284,0 до 490,6 °C), а хроматографическое разделение на колонках ограничено температурами 280–300 °C [12, 13]. В результате значительно усложняется процедура пробоподготовки и, как следствие, повышается риск вторичного загрязнения и снижения чувствительности определения.

В качестве масс-анализаторов в газовой хроматографии используются ионные ловушки (ИТ), одиночные квадрупольные (Q) и тройные квадрупольные (QQQ). Фрагментирование молекул фталатов проводят электронной ионизацией (ЭИ), в результате которой образуется фрагментарный ион с отношением массы к заряду 149 m/z, общий для большинства фталатов. Это является основным ограничением использования ГХ/МС для анализа смесей, содержащих фталаты и их изомеры, в первую очередь из-за совместного элюирования аналитов с одинаковой массой, но различной структурой молекул [14, 15].

Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХ/МС) представлена в качестве альтернативы методу ГХ/МС. Тандемный квадрупольный масс-спектрометрический детектор обеспечивает высокую селективность, особенно при разделении смеси изомеров фталатов, и чувствительность определения [3, 14, 16–18]. Для ионизации фталатов наиболее часто используют технику электрораспылительной ионизации (ESI), в единичных случаях химическую ионизацию [16]. Режим положительной ионизации обычно используется для анализа фталатных диэфиров, тогда как режим отрицательной ионизации дает лучшую чувствительность для детектирования монофталатов [19]. Одной из основных проблем при анализе фталатов в продуктах детского питания методом ЖХ/МС с источником ионизации электроспреем (ESI) является подавление сигнала ионов, связанное с использованием буферных растворов в анализе, с мешающим влиянием компонентов матрицы образца и плохого хроматографического разделения. Для решения этих проблем могут быть приняты различные стратегии, например, улучшение процедур обработки образцов и/или разрешение хроматографического разделения [3]. Редкое использование методов ВЭЖХ/МС и ВЭЖХ/МС/МС связано с тем, что жидкостные хроматографы подвержены более сильному загрязнению, чем газовые, из-за наличия большего количества потенциальных источников загрязнения, таких как растворители, ис-

пользуемые для экстракции и хроматографического разделения, химические реактивы, фильтры, трубки и т.д. [20, 21].

Сравнительно новый аналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии быстрого разрешения в комплексе с масс-спектрометрическим детектором с орбитальной ионной ловушкой (UHPLC-Q-Orbitrap) в режиме ионизации электро-спреем применен для анализа 27 фталатов в молоке и молочных продуктах. Авторы отметили, что с использованием орбитальной ионной ловушки сопутствующие матричные соединения могут быть легко исключены из анализа, что облегчает идентификацию и количественное определение фталатов [22].

Градуировка масс-спектрометрических детекторов в газовой и жидкостной хроматографии для количественного определения фталатов в продуктах детского питания проводится в основном методом внутреннего стандарта и, реже, абсолютной градуировки, что связано со сложностью пробоподготовки, включающей многоступенчатые процедуры извлечения и очистки экстракта от компонентов матрицы. В качестве внутреннего стандарта наиболее часто используют дейтерированные соединения  $d^{10}$ -фенантрен,  $d^4$ -ди(2-этилгексил)фталат или  $d^4$ -дибутилфталат, а также недейтерированные соединения, например бензилбутилфталат (ББФ), антрацен, пирен или дибутиладипат (ДБА) [16]. В ряде исследований индивидуальные дейтерированные внутренние стандарты применяются для каждого анализируемого фталата, что свидетельствует о неоднозначном поведении различных фталатов в процессе экстракции и дальнейшей обработке полученного экстракта [16].

Подготовка проб, включающая извлечение аналитов из матрицы и очистку экстракта от мешающего влияния сопутствующих компонентов, является важным этапом в анализе фталатов в продуктах питания для детей, так как от эффективного селективного извлечения аналитов зависит чувствительность и точность измерения концентраций фталатов. В методической и научно-технической литературе представлено большое разнообразие способов извлечения фталатов, что свидетельствует о сложности выполнения и нерешенности этой задачи. Большая часть методик адресована определению фталатов в грудном молоке [23–26], детских молочных смесях [27–30], натуральном молоке [22]. Крайне ограничены публикации относительно информации об анализе фталатов в молочных кашах и мясных консервах. Единичные статьи касаются методик определения фталатов в продуктах прикорма [29, 13]. Практически все опубликованные исследования подтверждают загрязнение продуктов детского питания фталатами.

В настоящее время для извлечения фталатов из продуктов питания, представляющих сложную многокомпонентную биологическую пробу, применяют жидкостную экстракцию (LLE) [25, 31–34], парофазную твердофазную микроэкстракцию (HS-SPME) [35],

метод диффузионного твердофазного извлечения QuEChERS [22], твердофазную экстракцию (SPE) [23], автоматизированную твердофазную экстракцию онлайн [23, 36]. Некоторые из перечисленных методов имеют ряд ограничений, например, высокая изменчивость результатов вследствие непостоянства количества компонентов в составе образцов одной матрицы, необходимость тщательной очистки извлечений для предотвращения загрязнения аналитического оборудования, отнимающей много времени, сложность в разделении экстрагента и продуктовой матрицы после экстракции, применение сложной пробоподготовки, не целесообразной для рутинного анализа.

Наиболее широко применяемым методом извлечения фталатов из молока и искусственных молочных смесей является жидкостная экстракция, сопровождаемая очисткой экстрактов от молочного жира. В качестве растворителя-экстрагента среди полярных и неполярных органических растворителей, применяемых в технике экстракции для извлечения органических соединений, большинство авторов предпочитают использовать ацетонитрил [13, 22]. В некоторых случаях после экстракции применяется процедура высушивания и перерастворения пробы в подходящем для метода исследований растворителе, а также реэкстракция с целью очистки извлечения. В результате применения дополнительных процедур повышается содержание некоторых фталатов, например дибутилфталат (ДБФ) и ди(2-этилгексил)-фталат (ДЭГФ), в холостых пробах, что снижает чувствительность метода.

Прямое извлечение фталатов из продуктов питания для детей методом твердофазной экстракции с использованием автоматизированных систем характеризуется вторичным загрязнением анализируемых и холостых проб, так же, как и в других способах пробоподготовки [26, 33].

Очистку экстрактов от жиров, белков и других компонентов матрицы проводят методом жидкостной экстракции. В анализе фталатов в молоке и молочных продуктах, в том числе в молочных смесях и молочных кашах, успешно применяется техника очистки ацетонитрильного экстракта гексаном, основанная на лучшей растворимости фталатов в ацетонитриле, а молочных жиров в гексане. В зависимости от интенсивности загрязнения экстрактов жиром растительного и животного происхождения авторы рекомендуют проводить процедуру реэкстракции два или три раза [37].

Эксклюзионная хроматография (гель-хроматография) часто используется в качестве процедуры очистки после жидкостной экстракции молочных образцов [24] и молочных смесей [29]. При очистке образцов данным способом концентрация фталатов в холостых пробах определяется от 0,1 мкг/кг до нескольких мкг/кг.

При эксклюзионной хроматографии, основанной на разделении молекул различных соединений по размеру, большие молекулы не могут проникать

в поры сорбента и элюируют раньше молекул с меньшими размерами, проникающими в поры и способными удерживаться на сорбенте. Этот метод все чаще рассматривается как эффективный способ подготовки проб для определения органических загрязнителей в липидных матрицах. На колонках GPC фталаты с молекулярными массами в диапазоне от 200 до 400 Дальтон отделяются от липидов с молекулярной массой около 800 Дальтон. Классическое разделение GPC выполняется на больших колонках длиной 400 мм и внутренним диаметром 25 мм при низком давлении, работающих со скоростью 5 мл/мин [38, 39]. В качестве примера успешного применения эксклюзионной хроматографии в анализе фталатов можно привести процедуру очистки экстракта от молочного жира методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ). Экстракт, содержащий фталаты и молочный жир, фракционировали на цеолите S-X3 в условиях элюирования смесью циклогексана и этилацетата в объемном отношении растворителей 9:1. Две фракции F1 и F2 (рисунок), содержащие анализируемые вещества, были собраны отдельно F1: 43–50 минут и F2: 50–82 минут, сконцентрированы до объема 1 см<sup>3</sup> в потоке азота и проанализированы напрямую методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ/МС).

Рисунок иллюстрирует время хроматографического удерживания диэфиров (фталатов) и моноэфиров (монофталатов) о-фталевой кислоты в присутствии молочных жиров на сорбентах цеолит С-Х8 и цеолит С-Х3. В данном методе удалось практически полностью отделить анализируемые соединения (за исключением дидодецилфталата (DDoP)) от молочных жиров [12].

Метод эксклюзионной хроматографии может быть миниатюризирован, что в значительной степени

снижает потребление растворителей. С использованием оборудования для ВЭЖХ (изократического насоса, автосамплера с вводом пробы объемом до 500 мкл, термостата колонок, УФ-детектора с переменной длиной волны, устройства для сбора фракций) разделение выполняется на колонке длиной 300 мм и внутренним диаметром 7,5 мм с размером частиц сорбента 5 мкм и размером пор 5 нм разделение проводится дихлорметаном при скорости 1 мл/мин. Размер пор 5 нм является важным, поскольку он позволяет выполнять разделение органических соединений в диапазоне масс 100–1000. Лучшее разрешение получается на двух колонках.

Применение техники паровой фазной твердофазной микроэкстракции (HS-SPME) при анализе фталатов в молоке с целью устранения молочного жира из образцов перед проведением ГХ/МС-анализа исследовали Y. Feng, J. Zhu, R. Sensenstein [35]. Процедура основана на создании паровой фазы над пробой молока при нагревании в герметичном сосуде, абсорбции анализируемых фталатов, выделенных в паровую фазу, на полидиметилсилоксановое волокно и термодесорбции аналитов непосредственно в хроматографическую колонку газового хроматографа для анализа. В данном исследовании сообщается о длительном времени извлечения (наименьшее время извлечения 60 минут при температуре 90 °С). Пределы обнаружения фталатов – на уровне от 0,1 до 100 мкг/кг в зависимости от жирности молочных образцов. В процессе экстракции на волокна SPME вместе с фталатами происходила сорбция молочных жиров, и при анализе образца методом газовой хроматографии на хроматограмме присутствовало большое количество мешающих пиков.



Рис. Время удерживания (мин) диэфиров и моноэфиров о-фталевой кислоты на цеолитах S-X8 и S-X3 при элюировании смесью циклогексана и этилацетата в объемном отношении растворителей 9:1 со скоростью 4,5 см<sup>3</sup>/мин: МЭФ – моноэтилфталат, МБзФ – монобензилфталат, МБФ – монобутилфталат, МЭГФ – моно-(2-этилгексил)фталат, ДМФ – диметилфталат, ДЭФ – диэтилфталат, ДПрФ – дипропилфталат, ДиПрФ – диизопропилфталат, БзБФ – бензилбутилфталат, ДБФ – дибутилфталат, ДиБФ – диизобутилфталат, ДПенФ – дипентилфталат, ДГексФ – дигексилфталат, ДГепФ – дигептилфталат, ДНОФ – ди-н-октилфталат, ДЭГФ – ди-2-(этилгексил)фталат, ДиНФ – диизонилфталат, ДНФ – динонилфталат, ДДФ – дидецилфталат, ДдоДФ – дидодецилфталат

Применение метода QuEChERS для извлечения и очистки при определении фталатов в коровьем молоке позволяет достичь более низких повторных загрязнений на уровне меньшем, чем мкг/кг [22].

Анализ методической и научной литературы по методам определения фталатов в продуктах прикорма показал ограниченное число публикаций по методикам определения фталатов в детских мясных консервах и молочных кашах. Известно, что определение фталатов в мясных консервах для детского питания проводится методами газовой и жидкостной хроматографии и включает химический анализ смеси трех биологических матриц – мясной (белковый компонент продуктов), маслосодержащей (жиры в составе продуктов) и зерно-, плодовоовощной (углеводы), каждая из которых имеет, с одной стороны, сложный компонентный состав, с другой – характерные особенности химического состава продукта.

В соответствии с ГОСТ Р 54628-2011 «Продукты для детского питания. Консервы мясные. Пюре для прикорма детей раннего возраста. Технические условия» для изготовления мясных консервов применяют следующее сырье:

- мясо (говядина, телятина, свинина, крольчатина и др.);
- масло (подсолнечное, соевое, кукурузное, сливочное), жир свиной;
- крахмал (картофельный, кукурузный, рисовый);
- соль, вода.

В 100 г мясных консервов для прикорма детей с 4 месяцев содержится 2,5–3,0 г белков, 2,6–3,0 г жиров и 6,7–9,3 г углеводов в пересчете на сухой вес, для детей с 6-месячного возраста до года в 100 г мясо-, крупноовощных консервов содержание белков увеличивается до 2,5–9,8 г, жиров до 3,0–9,5 г, содержание углеводов составляет 2,9–8,0 г от сухого веса. От компонентного состава анализируемых продуктов зависит процедура пробоподготовки, уровень фонового загрязнения и, как следствие, чувствительность и точность выполнения измерений концентрации фталатов в продуктах питания для детей раннего возраста.

M. Russo et al. [13] для определения шести фталатов (ДМФ, ДЭФ, ДБФ, ДиБФ, ББФ и ДЭГФ) в продуктах детского питания (детские консервы в виде пюре из мяса цыпленка и кролика, а также лиофилизированные образцы из мяса цыпленка, индейки морского леща и камбалы) использовали метод ГХ/МС с применением способа жидкостной экстракции для извлечения целевых компонентов гептаном в условиях ультразвуковой обработки образца. Авторы описывают проблему, связанную с пробоподготовкой образцов пюре: после интенсивного перемешивания образовывалась студневидная эмульсия, из которой не удавалось выделить органическую фазу, что блокировало дальнейшее проведение анализа. Разработчики методики связывают это с присутствием сурфактантов, добавленных для стабилизации продукта. Для решения проблемы предложено

лиофилизировать детское питание перед началом процедур извлечения и очистки. Каждый образец высушивался в течение 4 часов при температуре – 52 °С и давлении 0,08 мбар в устройстве для замораживания-сушки. Для разрушения эмульсии рекомендовано добавлять в образцы раствор NaCl и обрабатывать пробы ультразвуком. В оптимизированных условиях степень экстракции фталатов составила 96,2–109,2 % с погрешностью извлечения ≤ 10,5 %, нижний предел определения 20 мкг/кг.

В работе J. Petersen и T. Breindahl [29] рассматривается определение фталатов методом ГХ/МС в 11 различных продуктах детского питания (фрукты, злаки, рис, смешанный с фруктами, или мясо, смешанное с овощами), предназначенных для прикорма детей раннего возраста. В качестве пробоподготовки авторы использовали жидкостную экстракцию пентаном с последующей очисткой экстракта смесью этилацетата/циклогексана (1:1), супернатант (пентановый экстракт) подвергся дальнейшей очистке методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ), высушивался и перерастворялся для анализа методом хромато-масс-спектрометрии. Пределы обнаружения ДБФ, ББФ и ДЭГФ составили 0,35, 0,015 и 0,25 мкг/кг соответственно, степень экстракции варьировалась от 76 до 128 %.

Наряду со сложностью подготовки образцов продуктов питания для детей раннего возраста при анализе фталатов методами хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС и ЖХ/МС) не решена проблема вторичного загрязнения образцов анализируемыми соединениями в процессе проведения пробоподготовки и анализа. Фталаты широко распространены в окружающей среде, они обнаруживаются практически во всем лабораторном оборудовании и лабораторном воздухе. Практически все исследователи, занимающиеся измерением концентраций фталатов, акцентируют на этом особое внимание, предлагая различные меры предосторожности для снижения фонового загрязнения фталатами лабораторных помещений, воздуха, оборудования, реактивов, растворителей, лабораторной посуды и материалов.

Так, M. Bubba, C. Ancillotti, L. Checchini [12] предлагают выполнять анализ фталатов в чистой комнате, оборудованной фильтрами с высокой эффективностью очистки воздуха активированным углем. В помещении должно поддерживаться избыточное давление, чтобы избежать загрязнения воздуха извне. Особое внимание уделяется очистке реактивов, которую проводят следующим образом. Хлорид натрия нагревают в течение 12 ч при температуре 450 °С в муфельной печи и хранят до использования в стеклянной бутылке. Безводный сульфат натрия и стекловолоконные фильтры обрабатывают таким же образом и подвергают термостатированию при температуре 150 °С до использования. Оксид алюминия очищают при температуре 450 °С в течение ночи и используют потом немедленно. Дистиллированную воду ранга HPLC трижды очищают гекса-

ном. Циклогексан обрабатывают очищенным оксидом алюминия (30 г  $\text{Al}_2\text{O}_3$  на литр растворителя) путем ручного встряхивания в течение 30 с и пропускают через очищенный фильтр из стекловолокна. Стеклопосуду моют перед использованием горячим раствором гидроксида калия в метаноле, горячей хромовой смесью и очищенной водой и окончательно высушивают при 300 °С в течение 1 ч. Перед использованием стеклопосуду для отбора проб молока и пробоподготовки ополаскивают изопропанолом. В итоге при анализе проб грудного молока и молочных смесей в холостых пробах (пробы без молока или молочных продуктов, подвергнутые полной процедуре пробоподготовки) определена концентрация ДиБФ на уровне 0,79–1,08 мкг/кг, ДБФ 0,27–0,36 мкг/кг, и ДЭГФ 0,88–1,14 мкг/кг относительно 18–25 мкг/кг ДиБФ, 6,2–11 мкг/кг ДБФ и 18–75 мкг/кг ДЭГФ в проанализированных образцах.

R. Ren [33] отмечает, что потенциальный риск повторного загрязнения присутствует на каждой стадии аналитической процедуры, включая отбор проб, подготовку образца пищевой продукции к анализу и хроматографический анализ. С целью снижения загрязнения материалов фталатами предлагаются различные меры очистки. В большинстве случаев предлагается обрабатывать все стеклянные изделия (контейнеры для отбора проб, пипетки, мерные колбы, центрифужные пробирки и другую лабораторную посуду), используемые в анализе, тщательно промывая в сильных окислителях и ополаскивая органическим растворителем перед использованием. Авторы статьи выдерживают чистую посуду при температуре 400 °С в течение 8 ч, затем промывают в гексане в течение 12 ч и сушат при 120 °С перед использованием. Холостые пробы анализируют методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии параллельно с образцами искусственных молочных смесей для учета возможного повторного загрязнения образцов во время их подготовки к анализу.

Из 17 фталатов в холостых пробах был обнаружен ДЭГФ со средней концентрацией 3,2 мкг/кг.

Как правило, тщательная обработка лабораторного оборудования, лабораторной посуды, расходных материалов, химических реактивов и растворителей лишь частично решает проблему вторичного загрязнения анализируемых проб, снижая уровень содержания фталатов в холостых пробах, в качестве которых используются подготовленные к анализу пробы без добавления в них образцов исследуемых продуктов. Анализ холостых проб обязателен в каждой серии анализируемых образцов для учета фонового содержания при окончательном расчете концентраций фталатов в пищевых продуктах.

Многие исследователи отмечают, что уменьшить проблему фонового загрязнения можно путем сокращения количества процедур, используемых для подготовки образцов к анализу [10, 20, 33].

Таким образом, выполненные исследования по анализу методик определения фталатов в продуктах питания для детей раннего возраста свидетельствуют об актуальности разработки высокочувствительных, селективных и высокоточных методик определения с учетом мешающего влияния компонентного состава матриц, специфических для конкретных категорий продуктов питания. Для максимально полной экстракции анализируемых соединений необходимо применение новых методов пробоподготовки, связанных с упрощением и сокращением процедуры извлечения и очистки сложных матриц, таких как молоко, молочные смеси, мясные консервы, а также использование надежных способов снижения фонового влияния повсеместно присутствующих фталатов.

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

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

### Список литературы

1. Yen T., Lin-Tan D.-T., Lin J.-L. Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2011. – № 110. – P. 671–684.
2. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di (2-ethylhexyl) adipate from food packaging / E. Fasano, F. Bono-Blay, T. Cirillo, P. Montuori, S. Lacorte // *Food Control*. – 2012. – № 27. – P. 132–138.
3. Gallart-Ayala H., Nunez O., Lucci P. Recent advances in LC-MS analysis of food-packaging contaminants // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2013. – № 27. – P. 99–124.
4. Gupta R. Reproductive and developmental toxicology editor, second edition. – KY.: Breathitt Veterinary Center, Murray State University, Hopkinsville, 2017.
5. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): A novel signaling pathway sensitive to phthalates / A. Eveillard, L. Mselli-Lakhal, A. Mogha, F. Lasserre, A. Polizzi, J. Pascussi // *Biochemical Pharmacology*. – 2009. – № 77. – P. 1735–1746.
6. Cerbulis J., Ard J. Method for isolation and detection of dioctyl phthalate from milk lipids // *Association of Official Analytical Chemists*. – 1967. – № 50. – P. 646–650.
7. Williams D. Gas chromatographic determination of low levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate in soy oil // *Association of Official Analytical Chemists*. – 1973. – Vol. 56, № 1. – P. 181–183.
8. СанПиН 2.3.2.1940-05. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Организация детского питания (с изменениями на 27 июня 2008 года): санитарно-эпидемиологические правила и нормативы [Электронный ресурс]. – URL: <https://base.garant.ru/12138699> (дата обращения: 10.11.2018).
9. ScienceDirect [Электронный ресурс]. – URL: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) (дата обращения: 17.08.2018).
10. Leo M. Analysis of Endocrine Disrupting Compounds in Food. – Iowa: Blackwell Publishing. – 2011. – 491 p.

11. Wei T. Analysis of phthalates in foods by using gas chromatography mass-spectrometry (GC-MS) / Research report submitted in fulfillment of the requirements for the degree of master of science // Department of chemistry, Faculty science University of Malaya, Kuala Lumpur. – 2014. – P. 53.
12. Determination of phthalate diesters and monoesters in human milk and infant formula by fat extraction, size-exclusion chromatography clean-up and gas chromatography-mass spectrometry detection / M. Bubba, C. Ancillotti, L. Checchini, D. Fibbi, D. Rossini, L. Ciofi, L. Rivoira, C. Profeti, S. Orlandini, S. Furlanetto // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2018. – Vol. 148. – P. 6–16.
13. Russo M., Avino P., Notardonato I. Fast analysis of phthalates in freeze-dried baby foods by ultrasound-vortex-assisted liquid-liquid microextraction coupled with gas chromatography-ion trap/mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. – 2016. – № 1474. – P. 1–7.
14. Surface molecularly imprinted polymers with synthetic dummy template for simultaneously selective recognition of nine phthalate esters / J. Hu, T. Feng, W. Li, H. Zhai, Y. Liu, L. Wang, C. Hu, M. Xie // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – № 1330. – P. 6–13.
15. Analysis of plasticizers and synthetic musks in cosmetic and personal care products by matrix solid-phase dispersion gas chromatography–mass spectrometry / M. Llompart, M. Celeiro, J. Lamas, L. Sanchez-Prado, M. Lores, C. Garcia Jares // *Journal of Chromatography A*. – 2013. – № 1293 – P. 10–19.
16. Gonzalez-Salamo J., Socas-Rodriguez B., Hernandez-Borges J. Analytical methods for the determination of phthalates in food // *Current Opinion in Food Science*. – 2018. – № 22. – P. 122–136.
17. Multiresidue analysis of organic pollutants by in-tube solid phase microextraction coupled to ultra-high performance liquid chromatography–electrospray-tandem mass spectrometry / A. Masia, Y. Moliner-Martinez, M. Munoz-Ortuno, Y. Pico, P. Campins-Falco // *Journal of Chromatography A*. – 2013. – № 1306. – P. 1–11.
18. Determination of 23 phthalic acid esters in food by liquid chromatography tandem mass spectrometry / D. Xu, X. Deng, E. Fang, X. Zheng, Y. Zhou, L. Lin, L. Chen, M. Wua [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – № 1324. – P. 49–56.
19. Urinary metabolite concentrations of phthalate metabolites in Central Italy healthy volunteers determined by a validated HPLC/MS/MS analytical method / G. Tranfo, B. Papaleo, L. Caporossi, S. Capanna, M. De Rosa, D. Pigni, F. Corsetti, E. Paci // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. – 2013. – Vol. 216. – P. 481–485.
20. Recent advances in analysis of phthalate esters in foods / J. Yang, Y. Li, Y. Wang, J. Ruan, J. Zhang, C. Sun // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2015. – № 72. – P. 10–26.
21. Hayasaka Y. Analysis of phthalates in wine using liquid chromatography tandem mass spectrometry combined with a hold-back column: Chromatographic strategy to avoid the influence of pre-existing phthalate contamination in a liquid chromatography system // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – № 1372. – P. 120–127.
22. Analysis of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap high-resolution mass spectrometry / W. Jia, X. Chu, Y. Ling, J. Huang, J. Chang // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – № 1362. – P. 110–118.
23. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites / A. Calafat, A. Slakman, M. Silva, A. Herbert, L. Needham // *Journal of Chromatography A*. – 2004. – Vol. 805, № 1. – P. 49–56.
24. Phthalate diesters and their metabolites in human Breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations / J. Hogberg, A. Hanberg, M. Berglund, S. Skerfving, M. Remberger, A. Calafat, A. Filipsson, B. Jansson [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 2008. – Vol. 116, № 3. – P. 334–339.
25. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) / G. Mortensen, K. Main, A. Andersson, H. Leffers, N. Skakkebæk // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2005. – Vol. 382, № 4. – P. 1084–1092.
26. Determination of phthalic acid diesters in human milk at low ppb levels / S. Zimmermann, L. Gruber, M. Schlummer, S. Smolic, H. Fromme // *Food Additives & Contaminants: Part A*. – 2012. – Vol. 29, № 11. – P. 780–790.
27. Bradbury J. UK panics over phthalates in baby milk formulae // *Lancet*. – 1996. – № 347. – P. 1541.
28. Determination of phthalate diesters in foods / E. Bradley, R. Burden, I. Leon, D. Mortimer, D. Speck, L. Castle // *Food Additives & Contaminants: Part A*. – 2013. – № 30. – P. 722–734.
29. Petersen J., Breindahl T. Abstract in total diet samples, baby food and infant formulae // *Food Additives & Contaminants: Part A*. – 2000. – Vol. 17, № 2. – P. 133–141.
30. Phthalates, adipates, citrate and some of the other plasticizers detected in Japanese retail foods: a survey / Y. Tsumura, S. Ishimitsu, A. Kaihara, K. Yoshii, Y. Tonogai // *Journal of Health Sciences*. – 2002. – № 48. – P. 493–502.
31. Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate, Di-n-Buthyl Phthalate and Bisphenol through infant formulas / T. Cirillo, G. Latini, M. Castaldi, L. Dipaola, E. Fasano, F. Esposito, G. Scognamiglio, F. Francesco [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2015. – № 63. – P. 3303–3310.
32. Phthalate residue in goat milk-based infant formulas manufactured in China / V. Ge, X. Yang, X. Wu, Z. Wang, W. Geng, C. Guo // *Journal of Dairy Science*. – 2016. – № Vol. 99, № 10. – P. 7776–7781.
33. Determination of 17 phthalate esters in infant milk powder and dairy products by GC–MS with 16 internal standards / R. Ren, Q. Jin, H. He, T. Bian, S. Wang, J. Fan // *Chromatographia*. – 2016. – № 13–14. – P. 903–910.
34. Sorensen L. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. – 2006. – Vol. 20, № 7. – P. 1135–1143.
35. Feng Y., Zhu J., Sensenstein R. Development of a headspace solid-phase microextraction method combined with gas chromatography mass spectrometry for the determination of phthalate esters in cow milk // *Analytica Chimica Acta*. – 2005. – Vol. 538, № 1–2. – P. 41–48.
36. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan / S. Lin, H. Ku, P. Su, J. Chen, P. Huang, J. Angerer, S. Wang // *Chemosphere*. – 2011. – Vol. 82, № 7. – P. 947–955.



37. Tienpont B. Determination of Phthalates in Environmental, Food and Biomatrices – An Analytical Challenge / Department of Organic Chemistry Ghent University [Электронный ресурс]. – 2004. – URL: [www.researchgate.net/publication/267703038](http://www.researchgate.net/publication/267703038) (дата обращения: 17.08.2018).

38. Specht W., Tilkes M., Frezenius Z. Gas-chromatographische Bestimmung von Rückständen an Pflanzenbehandlungsmitteln nach Clean-up über Gel-Chromatographie und Mini-Kieselgel-Säulen-Chromatographie // Analytical Chemistry. – 1980. – № 301. – P. 300

39. Thier H., Zeumer H. Manual of Pesticide residue Analysis // VCH, Weinheim. – 1987. – Vol. 1. – P. 75.

Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зорина А.С. Обзор методов определения фталатов в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 1. – С. 154–163. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.17

UDC 613.2

DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.17.eng

Read  
online



## TECHNIQUES FOR DETERMINING PHTHALATES IN FOOD PRODUCTS AIMED FOR INFANTS' NUTRITION: An OVERVIEW

**T.S. Ulanova<sup>1</sup>, T.D. Karnazhitskaya<sup>1</sup>, A.S. Zorina<sup>1</sup>**

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

*Phthalates (esters of phthalic acid) are widely used as plasticizers in polymer materials production and it has resulted in substantial contamination with phthalates as they occur in environmental objects, food products, drinking waters, and human biological media. Toxic effects produced by phthalates lead to functional disorders in the endocrine system and synthesis of insulin, phthalates have reproductive toxicity, they cause allergic reactions and bronchial asthma in children as well as some other diseases. Food products are a primary source of influences exerted by phthalates on population health, first of all, children. To assess risks related to adverse effects by phthalates on children, it is necessary to obtain data on concentrations of these substances in food products aimed for children nutrition. In order to work out a highly sensitive and selective technique for determining phthalates in children nutrition, the authors performed an overview of scientific and technical literature that focused on techniques for determining phthalates in products for infant nutrition (milk mixtures, milk cereals, and canned meat). It was detected that gas and liquid chromatography together with mass spectrometry were widely applied to analyze phthalates in children nutrition; several techniques were applied for samples preparations to exert direct influence on measurements sensitivity and precision. It is still vital to determine how to efficiently extract phthalates with conventional and up-to-date extraction techniques and how to purify them from complicated food matrixes, first of all, milk and vegetable fats that can be found in products aimed for children nutrition. There is a still a problem related to secondary contamination of samples with phthalates due to their occurrence in the air inside laboratories, reagents, solvents, etc., and it needs to be solved. Basing on the analysis of all the reviewed data, we can conclude that it is necessary to work out highly sensitive, selective, and highly precise techniques for determining phthalates in products aimed for children nutrition with new methodical tools for samples preparation taking into account a matrix effect which is specific for certain products as well as risks related to secondary contamination of samples in the process of their preparation and analysis.*

**Key words:** phthalates, food products, milk mixtures, canned meat, gas and liquid chromatography, mass-spectrometry, samples preparation

© Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zorina A.S., 2019

**Tat'yana S. Ulanova** – Doctor of Biological Sciences, Professor, head of Chemical and Analytical Research Department (e-mail: [ulanova@fcrisk.ru](mailto:ulanova@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 233-10-37).

**Tatyana D. Karnazhitskaya** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory for Liquid Chromatography Techniques (e-mail: [tdkarn@fcrisk.ru](mailto:tdkarn@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 233-10-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6768-0045>).

**Anastasia S. Zorina** – chemist at the Laboratory for the Liquid Chromatography Techniques (e-mail: [root@fcrisk.ru](mailto:root@fcrisk.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-9921>).

## References

1. Yen T., Lin-Tan D.-T., Lin J.-L. Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2011, no. 110, pp. 671–684.
2. Fasano E., Bono-Blay F., Cirillo T., Montuori P., Lacorte S. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control*, 2012, no. 27, pp. 132–138.
3. Gallart-Ayala H., Nunez O., Lucci P. Recent advances in LC-MS analysis of food-packaging contaminants. *Trends in Analytical Chemistry*, 2013, no. 27, pp. 99–124.
4. Gupta R. Reproductive and developmental toxicology editor, second edition. – KY, Breathitt Veterinary Center, Murray State University, Hopkinsville Publ., 2017.
5. Eveillard A., Mselli-Lakhal L., Mogha A., Lasserre F., Polizzi A., Pascussi J. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): A novel signaling pathway sensitive to phthalates. *Biochemical Pharmacology*, 2009, no. 77, pp. 1735–1746.
6. Cerbulis J., Ard J. Method for isolation and detection of dioctyl phthalate from milk lipids // *Association of Official Analytical Chemists*, 1967, no. 50, pp. 646–650.
7. Williams D. Gas chromatographic determination of low levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate in soy oil. *Association of Official Analytical Chemists*, 1973, vol. 56, no. 1, pp. 181–183.
8. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila i normativy SanPiN 2.3.2.1940-05. Prodovol'stvennoe syr'e i pishchevye produkty. Organizatsiya detskogo pitaniya (s izmeneniyami na 27 iyunya 2008 goda). Available at: <https://base.garant.ru/12138699> (10.11.2018).
9. ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com> (17.08.2018).
10. Leo M. Analysis of Endocrine Disrupting Compounds in Food. Iowa: Blackwell Publ., 2011, 491 p.
11. Wei T. Analysis of phthalates in foods by using gas chromatography mass-spectrometry (GC-MS). Research report submitted in fulfillment of the requirements for the degree of master of science. Department of chemistry, Faculty science University of Malaya Publ., Kuala Lumpur, 2014, p. 53.
12. Bubba M., Ancillotti C., Checchini L., Fibbi D., Rossini D., Ciofi L., Rivoira L., Profeti C., Orlandini S., Furlanetto S. Determination of phthalate diesters and monoesters in human milk and infant formula by fat extraction, size-exclusion chromatography clean-up and gas chromatography-mass spectrometry detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, no. 148, pp. 6–16.
13. Russo M., Avino P., Notardonato I. Fast analysis of phthalates in freeze-dried baby foods by ultrasound-vortex-assisted liquid-liquid microextraction coupled with gas chromatography-ion trap/mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2016, no. 1474, pp. 1–7.
14. Hu J., Feng T., Li W., Zhai H., Liu Y., Wang L., Hu C., Xie M. Surface molecularly imprinted polymers with synthetic dummy template for simultaneously selective recognition of nine phthalate esters. *Journal of Chromatography A*, 2014, no. 1330, pp. 6–13.
15. Llompart M., Celeiro M., Lamas J., Sanchez-Prado L., Lores M., Garcia Jares C. Analysis of plasticizers and synthetic musks in cosmetic and personal care products by matrix solid-phase dispersion gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2013, no. 1293, pp. 10–19.
16. Gonzalez-Salamo J., Socas-Rodriguez B., Hernandez-Borges J. Analytical methods for the determination of phthalates in food. *Current Opinion in Food Science*, 2018, no. 22, pp. 122–136.
17. Masia A., Moliner-Martinez Y., Munoz-Ortuno M., Pico Y., Campins-Falco P., Multiresidue analysis of organic pollutants by in-tube solid phase microextraction coupled to ultra-high performance liquid chromatography–electrospray-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2013, no. 1306, pp. 1–11.
18. Xu D., Deng X., Fang E., Zheng X., Zhou Y., Lin L., Chen L., Wua M., Huang Z. Determination of 23 phthalic acid esters in food by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2014, no. 1324, pp. 49–56.
19. Tranfo G., Papaleo B., Caporossi L., Capanna S., De Rosa M., Pignini D., Corsetti F., Paci E. Urinary metabolite concentrations of phthalate metabolites in Central Italy healthy volunteers determined by a validated HPLC/MS/MS analytical method. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2013, vol. 216, pp. 481–485.
20. Yang J., Li Y., Wang Y., Ruan J., Zhang J., Sun C. Recent advances in analysis of phthalate esters in foods. *Trends in Analytical Chemistry*, 2015, no. 72, pp. 10–26.
21. Hayasaka Y. Analysis of phthalates in wine using liquid chromatography tandem mass spectrometry combined with a hold-back column: Chromatographic strategy to avoid the influence of pre-existing phthalate contamination in a liquid chromatography system. *Journal of Chromatography A*, 2014, no. 1372, pp. 120–127.
22. Jia W., Chu X., Ling Y., Huang J., Chang J. Analysis of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap high-resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2014, no. 1362, pp. 110–118.
23. Calafat A., Slakman A., Silva M., Herbert A., Needham L. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. *Journal of Chromatography A*, 2004, vol. 805, no. 1, pp. 49–56.
24. Hogberg J., Hanberg A., Berglund M., Skerfving S., Remberger M., Calafat A., Filipsson A., Jansson B., Johansson N., Appelgren M., Håkansson H. Phthalate diesters and their metabolites in human Breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environmental Health Perspectives*, 2008, vol. 116, no. 3, pp. 334–339.
25. Mortensen G., Main K., Andersson A., Leffers H., Skakkebaek N. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2005, vol. 382, no. 4, pp. 1084–1092.

26. Zimmermann S., Gruber L., Schlummer M., Smolic S., Fromme H. Determination of phthalic acid diesters in human milk at low ppb levels. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2012, vol. 29, no. 11, pp. 780–1790.
27. Bradbury J. UK panics over phthalates in baby milk formulae. *Lancet*, 1996, no. 347, pp. 1541.
28. Bradley E., R. Burden, Leon I., Mortimer D., Speck D., Castle L. Determination of phthalate diesters in foods. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2013, no. 30, pp. 722–734.
29. Petersen J., Breindahl T. Abstract in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2000, vol. 17, no. 2, pp. 133–141.
30. Tsumura Y., Ishimitsu S., Kaihara A., Yoshii K., Tonogai Y. Phthalates, adipates, citrate and some of the other plasticizers detected in Japanese retail foods: a survey. *Journal of Health Sciences*, 2002, no. 48, pp. 493–502.
31. Cirillo T., Latini G., Castaldi M., Dipaola L., Fasano E., Esposito F., Scognamiglio G., Francesco F., Codellis L. Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate, Di-n-Buthyl Phthalate and Bisphenol through infant formulas. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, no. 63, pp. 3303–3310.
32. Ge V., Yang X., Wu X., Wang Z., Geng W., Guo C. Phthalate residue in goat milk-based infant formulas manufactured in China. *Journal of Dairy Science*, 2016, vol. 99, no. 10, pp. 7776–7781.
33. Ren R., Jin Q., He H., Bian T., Wang S., Fan J. Determination of 17 phthalate esters in infant milk powder and dairy products by GC–MS with 16 internal standards. *Chromatographia*, 2016, no. 13–14, pp. 903–910.
34. Sorensen L. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2006, vol. 20, no. 7, pp. 1135–1143.
35. Feng Y., Zhu J., Sensenstein R. Development of a headspace solid-phase microextraction method combined with gas chromatography mass spectrometry for the determination of phthalate esters in cow milk. *Analytica Chimica Acta*, 2005, vol. 538, no. 1–2, pp. 41–48.
36. Lin S., Ku H., Su P., Chen J., Huang P., Angerer J., Wang S. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. *Chemosphere*, 2011, vol. 82, no. 7, pp. 947–955.
37. Tienpont B. Determination of Phthalates in Environmental, Food and Biomaterials – An Analytical Challenge. Department of Organic Chemistry Ghent University, 2004. Available at: <http://www.researchgate.net/publication/267703038> (17.08.2018).
38. Specht W., Tilkes M., Frezenius Z. Gas-chromatographische Bestimmung von Rückständen an Pflanzenbehandlungsmitteln nach Clean-up über Gel-Chromatographie und Mini-Kieselgel-Säulen-Chromatographie. *Analytical Chemistry*, 1980, no. 301, 300 p.
39. Thier H., Zeumer H. *Manual of Pesticide residue Analysis*. VCH, Weinheim, 1987, vol. 1, pp. 75.

Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zorina A.S. Techniques for determining phthalates in food products aimed for infants' nutrition: an overview. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 1, pp. 154–163. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.17.eng

Получена: 21.01.2019

Принята: 11.03.2019

Опубликована: 30.03.2019

# НОВЫЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ, НОРМАТИВНЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ДОКУМЕНТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СФЕРЕ АНАЛИЗА РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ

05.12.2018–01.03.2019

**Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) № 28 от 18.12.2018 г. «О Порядке электронного взаимодействия между таможенным органом и уполномоченными органами государства-члена Евразийского экономического союза (ЕАЭС), осуществляющими контроль (надзор) на таможенной границе Союза, при предварительном информировании»**

Порядок определяет в числе прочего случаи электронного взаимодействия, перечень и состав сведений, передаваемых органам, уполномоченным в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в области ветеринарии и по карантину растений. Предусмотрено применение справочников и классификаторов, входящих в состав ресурсов единой системы нормативно-справочной информации ЕАЭС, а также справочники и классификаторы, используемые для таможенных целей, формируемые и подлежащие применению в соответствии с законодательством государства-члена.

**Решение Коллегии ЕЭК № 2 от 15.01.2019 г. «Об утверждении состава сведений о выданных свидетельствах о государственной регистрации продукции, которые могут быть получены таможенными органами государств-членов ЕАЭС, и порядке получения таких сведений»**

Утвержден состав сведений о свидетельствах о государственной регистрации продукции, подтверждающих соответствие продукции обязательным требованиям технических регламентов ЕАЭС и ТС или Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям. Такими сведениями являются, в том числе: регистрационный номер свидетельства, дата его выдачи или оформления, статус; наименование изготовителя, адрес юридического лица (ЮЛ) и адрес (адреса) места осуществления деятельности по изготовлению продукции; наименование заявителя или получателя, адрес места осуществления юридическим лицом деятельности и/или места жительства индивидуального предпринимателя (ИП); сведения о продукции: наименование; идентификаторы (тип, марка, модель, артикул, форма выпуска и др.), регистрационный или учетный номер; наименование органа государства-члена, выдавшего свидетельство, и адрес его места нахождения; наименование и обозначение документов, в соответствии с которыми изготовлена продукция; наимено-

вание акта, на соответствие которого выдано свидетельство; сведения о документах, подтверждающих соответствие продукции требованиям.

Получение таможенными органами государств-членов указанных сведений осуществляется по запросу средствами интегрированной информационной системы ЕАЭС «Использование баз данных документов, оформляемых уполномоченными органами государств-членов Евразийского экономического союза, при регулировании внешней и взаимной торговли, в том числе представляемых при совершении таможенных операций для целей подтверждения соблюдения запретов и ограничений».

**Решение Коллегии ЕЭК № 3 от 15.01.2019 г. «Об утверждении перечня продукции, в отношении которой подача таможенной декларации сопровождается представлением документа об оценке соответствия требованиям технического регламента Евразийского экономического союза “О безопасности аттракционов” (ТР ЕАЭС 038/2016)»**

Утвержден перечень продукции, при таможенном оформлении которой необходимо представлять документ о ее соответствии требованиям технического регламента «О безопасности аттракционов» (ТР ЕАЭС 038/2016). В указанный перечень включены временно устанавливаемые (перевозимые) аттракционы и стационарные аттракционы (собранные на фундаментах или без фундаментов) (код ТН ВЭД ЕАЭС 9508 90 000 0) со степенью потенциального биомеханического риска RB-1 (представляется сертификат соответствия) и со степенями потенциального биомеханического риска RB-2 и RB-3 (представляется декларация о соответствии).

**Решение Коллегии ЕЭК № 7 от 15.01.2019 г. «О внесении изменений в Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 55 от 26 марта 2013 г.»**

Расширена программа по разработке (внесению изменений, пересмотру) межгосударственных стандартов, в результате применения которых на добровольной основе обеспечивается соблюдение требований технического регламента «О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков» (ТР ТС 007/2011).

В указанную программу включены дополнительно 16 пунктов, в числе которых: Обувь детская.

Технические условия. Пересмотр ГОСТ 26165-2003; Соски латексные детские. Технические условия. Разработка ГОСТ на основе ГОСТ Р 51068-97; Приборы столовые и принадлежности кухонные из коррозионно-стойкой стали. Общие технические условия. Разработка ГОСТ на основе ГОСТ Р 51687-2000. Издания книжные и журнальные для детей и подростков. Гигиенические требования. Разработка ГОСТ на основе СанПиН 2.4.7.960-00.

**Решение Коллегии ЕЭК № 13 от 29.01.2019 г. «О порядке введения в действие изменений в технический регламент Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» (ТР ТС 022/2011)»**

Определен срок обращения пищевой продукции, маркированной в соответствии с ранее установленными требованиями. В течение 24 месяцев с даты вступления в силу изменений допускаются производство и выпуск в обращение на таможенной территории ЕАЭС пищевой продукции в части ее маркировки, установленными техническим регламентом Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» (ТР ТС 022/2011), принятым Решением Комиссии Таможенного союза № 881 от 9 декабря 2011 г. Обращение указанной продукции допускается в течение срока годности, установленного ее изготовителем.

**Федеральный закон № 480-ФЗ от 25.12.2018 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» и статью 35 Федерального закона «О водоснабжении и водоотведении»»**

Установлено, что в 2019–2020 гг. в отношении субъектов малого и среднего предпринимательства плановые проверки могут проводиться только в случаях:

- проведения плановых проверок в рамках видов государственного контроля (надзора), по которым установлены категории риска, классы (категории) опасности, а также критерии отнесения деятельности ЮЛ и ИП к определенной категории риска;
- плановых проверок ЮЛ и ИП, осуществляющих виды деятельности, определенные Правительством РФ;
- плановых проверок лиц, привлекавшихся к административной ответственности за грубое нарушение обязательных требований;
- плановых проверок, проводимых по лицензируемым видам деятельности.

**Федеральный закон № 488-ФЗ от 25.12.2018 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах государственного регулирования торговой деятельности в Российской Федерации»**

**и статьи 4.4 и 4.5 Федерального закона «О применении контрольно-кассовой техники при осуществлении расчетов в Российской Федерации»»**

Предусмотрено создание информационной системы мониторинга оборота маркированных товаров, автоматизация процесса их прослеживаемости.

Правовая база дополняется понятиями: «товары, маркированные средствами идентификации», «товары, подлежащие обязательной маркировке средствами идентификации», «средство идентификации» (это код маркировки в машиночитаемой форме, в том числе в виде штрихкода), «код проверки» (это последовательность символов, сформированная в результате криптографического преобразования кода идентификации и позволяющая выявить фальсификацию кода) и т.д.

Участники оборота таких товаров будут обязаны представлять оператору информационной системы мониторинга необходимую информацию в соответствии с правилами, установленными Правительством РФ. Оператор информационной системы мониторинга не является оператором фискальных данных. Общедоступная информация будет размещаться оператором в сети Интернет.

**Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 20.02.2019 г.**

Для достижения нового качества жизни для всех поколений, динамичного развития России Президент РФ поставил задачи:

- с 1 января 2020 г. поднять планку до двух прожиточных минимумов на члена семьи; с 1 июля текущего года повысить пособие по уходу за детьми с инвалидностью и за инвалидами с детства первой группы до 10 тысяч рублей; увеличить льготы по налогу на недвижимое имущество для многодетных семей; полностью вывести из-под налогообложения земельные участки размером до 6 соток; последовательно снижать ставки по ипотеке; для семей, в которых родился второй или последующий ребенок, установить льготу на весь срок действия ипотечного кредита; ограничить предельный рост налогового платежа для земельных участков; до конца 2021 г. создать не менее 270 тысяч новых мест в детских яслях; обеспечить меры по приобретению гражданами новых знаний, умений, навыков для трудоустройства и получения стабильного дохода (социальный контракт); предусмотреть отсрочку по ипотечным платежам для граждан, лишившихся дохода; индексировать пенсии и ежемесячные денежные выплаты сверх уровня прожиточного минимума пенсионера, который устанавливается ежегодно, и т.п.

В области здравоохранения:

- до конца 2020 г. обеспечить доступность медицинской помощи гражданам всех населенных пунктов России; построить или модернизировать 1590 врачебных амбулаторий и фельдшерских пунк-

тов; утвердить стандарты бережливых поликлиник, принять правила их аттестации, в регионах внедрить механизмы мотивации к повышению качества работы. В 2021 г. полностью перевести на новые стандарты все детские поликлиники; в течение трех лет отладить электронное взаимодействие между медицинскими учреждениями, аптеками, врачами и пациентами, включить в общую цифровую сеть организацию медико-социальной экспертизы; снять возрастные ограничения для участников программы «Земский доктор».

В иных областях:

– в ближайшие два года закрыть и рекультивировать 30 крупных свалок в черте городов, а за шесть лет – и все остальные. Повысить долю обработки отходов до 60 %; к концу 2021 г. обеспечить все школы России высокоскоростным интернетом; с 2020 г. запустить программу «Земский учитель» с единовременной выплатой педагогам, которые переезжают работать в села и малые города; распространить льготу по налогу на прибыль на региональные и муниципальные музеи, театры и библиотеки; принять новую программу развития сельских территорий; с 1 января 2021 г. прекратить действие нормативных актов в сфере контроля, надзора. До указанного срока обновить нормативную базу.

В сфере экономики обеспечить:

– опережающий рост производительности труда; формирование конкурентоспособных отраслей, рост несырьевого экспорта;

– улучшение делового климата и качества национальной юрисдикции и рост объема инвестиций к 2020 г. на 6–7 %; снятие инфраструктурных ограничений для развития экономики регионов; подготовку современных кадров, создание мощной научно-технологической базы.

**«Перечень поручений, направленных на повышение качества питьевой воды для населения» (утв. Президентом РФ № Пр-245 20.02.2019 г.)**

Правительству РФ поручено обеспечить: создание механизма оценки рисков влияния химико-биологических характеристик воды на здоровье человека с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения, довести целевые индикаторы обеспеченности жителей сельских территорий качественной питьевой водой до уровня показателей для городского населения. Органы исполнительной власти субъектов РФ должны обеспечить: контроль соответствия питьевой воды конечного потребителя нормативно установленным показателям безопасности и качества; реализацию в полном объеме организационными по водоснабжению и водоотведению мероприятий инвестиционных и производственных программ. Генеральной прокуратуре РФ поручено провести проверку соблюдения законодательства о водоснабжении и водоотведении при осуществлении органами исполнительной власти и органами

местного самоуправления полномочий и контрольно-надзорных функций в установленной сфере.

**«Перечень поручений по реализации Послания Президента Федеральному Собранию» (утв. Президентом РФ)**

Государственной Думой в весеннюю сессию 2019 г. должны быть рассмотрены и приняты:

– федеральный закон, предусматривающий введение системы квотирования выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух в крупных промышленных центрах, в первую очередь в городах Братске, Красноярске, Липецке, Магнитогорске, Медногорске, Нижнем Тагиле, Новокузнецке, Норильске, Омске, Челябинске, Череповце и Чите;

– изменения в законодательстве РФ, предусматривающие отмену с 1 января 2021 г. всех нормативных правовых актов, устанавливающих требования, соблюдение которых подлежит проверке в рамках государственного контроля (надзора), и введение в действие новых норм, актуализированных требований, разработанных с учетом риск-ориентированного подхода и современного уровня технологического развития.

**«Паспорт национального проекта “Экология”» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол № 16 от 24.12.2018 г.)**

Утвержден паспорт национального проекта «Экология» (01.10.2018–31.12.2024 гг.)

Проект направлен на достижение следующих целей: эффективное обращение с отходами производства и потребления, включая ликвидацию всех выявленных на 1 января 2018 г. несанкционированных свалок в границах городов; снижение уровня загрязнения атмосферного воздуха в крупных промышленных центрах; повышение качества питьевой воды для населения, в том числе для жителей населенных пунктов, не оборудованных современными системами централизованного водоснабжения; экологическое оздоровление водных объектов, включая реку Волгу, и сохранение уникальных водных систем, включая озера Байкал и Телецкое; сохранение биологического разнообразия, создание не менее 24 новых особо охраняемых природных территорий; обеспечение баланса выбытия и воспроизводства лесов в соотношении 100 % к 2024 г.

Национальный проект включает федеральные проекты: «Чистая страна», «Комплексная система обращения с твердыми коммунальными отходами», «Инфраструктура для обращения с отходами I–II классов опасности», «Чистый воздух», «Чистая вода», «Оздоровление Волги», «Сохранение озера Байкал», «Сохранение уникальных водных объектов», «Сохранение биологического разнообразия и развитие экологического туризма», «Сохранение лесов», «Внедрение наилучших доступных технологий».

**Паспорт национального проекта «Демография»** (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и приоритетным проектам, протокол № 16 от 24.12.2018 г.)

Утвержден паспорт национального проекта «Демография» (01.01.2019– 31.12.2024)

Проект направлен на реализацию следующих целей: увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет; увеличение суммарного коэффициента рождаемости (до 1,7 ребенка на одну женщину); увеличение доли граждан, ведущих здоровый образ жизни; увеличение доли граждан, систематически занимающихся физической культурой и спортом. Национальный проект включает в себя федеральные проекты по: финансовой поддержке семей при рождении детей; содействию занятости женщин через создание условий дошкольного образования для детей в возрасте до трех лет; системной поддержке и повышению качества жизни граждан старшего поколения; формированию системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек; созданию для всех категорий и групп населения условий для занятий физической культурой и спортом, массовым спортом, а также подготовке спортивного резерва.

**Распоряжение Правительства РФ № 2963-р от 28.12.2018 г. «Об утверждении Концепции создания и функционирования в Российской Федерации системы маркировки товаров средствами идентификации и прослеживаемости движения товаров»**

Целями создания системы маркировки и прослеживаемости товаров являются получения оперативной и достоверной информации о движении товаров и развитие высокотехнологичных решений по созданию новых сервисов и бизнес-моделей.

Организация маркировки и прослеживаемости движения товаров предполагает: введение обязательной маркировки товаров средствами идентификации на основе анализа целесообразности ее введения в отношении конкретной группы товаров; возложение на участников оборота товаров обязанности маркировать товар средствами идентификации в порядке, устанавливаемом Правительством РФ; обеспечение минимизации затрат на введение маркировки товаров; возможность проведения добровольного эксперимента по маркировке товаров; идентификацию каждой единицы товара путем маркировки; регистрацию всех этапов оборота товаров от производства или ввоза на территорию РФ до розничной продажи или иного вывода товара из оборота; установление размера платы за формирование единицы кода маркировки товара; обеспечение условий для развития эффективной системы общественного контроля в сфере оборота маркированных товаров.

Координатором создания и функционирования системы маркировки и прослеживаемости товаров является Минпромторг России.

**Распоряжение Правительства РФ № 207-р от 13.02.2019 г. «Об утверждении Стратегии пространственного развития Российской Федерации на период до 2025 года»**

Определено, что приоритетами пространственного развития Российской Федерации до 2025 года являются: опережающее развитие территорий с низким уровнем социально-экономического развития, обладающих потенциалом экономического роста, а также территорий с низкой плотностью населения и прогнозируемым наращиванием экономического потенциала; развитие перспективных центров экономического роста с увеличением их количества и максимальным рассредоточением по территории Российской Федерации; социальное обустройство территорий с низкой плотностью населения с недостаточным собственным потенциалом экономического роста.

**Постановление Правительства РФ № 1536 от 14.12.2018 г. «О внесении изменений в Положение о федеральном государственном надзоре в области защиты прав потребителей»**

С 1 января 2019 г. владельцы интернет-агрегаторов подлежат федеральному государственному надзору в сфере защиты прав потребителей (ЗПП), который включает:

- организацию и проведение проверок соблюдения владельцами агрегаторов законодательных требований в области ЗПП и предписаний надзорного органа;

- систематическое наблюдение, анализ и прогнозирование состояния исполнения обязательных требований при осуществлении ими своей деятельности.

Должностные лица органа надзора имеют право в том числе:

- запрашивать и получать у них информацию и документы по вопросам ЗПП;

- по предъявлении служебного удостоверения и копии приказа о назначении беспрепятственной проверки поднадзорных объектов в целях мероприятий по контролю;

- выдавать предписания о прекращении нарушений прав потребителей, об устранении выявленных нарушений, о проведении мероприятий по обеспечению предотвращения вреда жизни, здоровью и имуществу потребителей, окружающей среде;

- обращаться в суд с заявлениями в защиту прав потребителей, законных интересов неопределенного круга потребителей, а также с заявлениями о ликвидации агрегатора за неоднократное (два раза и более в течение одного календарного года) или грубое (повлекшее смерть или массовые заболевания, отравления людей) нарушение прав потребителей.

**Постановление Правительства РФ № 224 от 28.02.2019 г. «Об утверждении Правил маркировки табачной продукции средствами идентификации и особенностях внедрения государственной**

**информационной системы мониторинга за оборотом товаров, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации, в отношении табачной продукции»**

Установлено, что оборот сигарет и папирос, не маркированных средствами идентификации, допускается до 1 июля 2020 г.

Производители, импортеры и продавцы табачной продукции в числе прочего: осуществляют регистрацию в государственной информационной системе мониторинга до 30 июня 2019 г. После 30 июня 2019 г. – в течение 7 календарных дней со дня начала осуществления деятельности.

На территории РФ ввод в оборот сигарет и папирос без нанесения на них средств идентификации и передачи в информационную систему мониторинга сведений о маркировке указанных видов табачной продукции средствами идентификации и их первой продаже (передаче, реализации) допускается до 1 июля 2019 г.

Розничная продажа указанных видов табачной продукции, произведенных (ввезенных) после 1 июля 2019 г., допускается только при условии передачи в информационную систему мониторинга сведений об их продаже.

На территории РФ оборот сигарет (код по классификатору 12.00.11.130, код по товарной номенклатуре 2402 20) и папирос (код по классификатору 12.00.11.140, код по товарной номенклатуре 2402 20 900 0), не маркированных средствами идентификации, допускается до 1 июля 2020 г., а прочих видов табачной продукции – до 1 июля 2021 г.

**Постановление Правительства РФ № 50 от 28.01.2019 г. «О внесении изменения в Правила продажи отдельных видов товаров»**

С 1 июля 2019 г. изменяется порядок продажи молочной продукции.

Согласно дополнению, внесенному в Правила продажи отдельных видов товаров, утвержденные Постановлением Правительства РФ № 55 от 19 января 1998 г., в торговом зале или ином месте продажи размещение (выкладка) молочных, молочных составных и молочносодержащих продуктов должно осуществляться способом, позволяющим визуально отделить указанные продукты от иных пищевых продуктов, и сопровождаться информационной надписью «Продукты без заменителя молочного жира».

Настоящее Постановление вступает в силу с 1 июля 2019 г.

**Постановление Правительства РФ № 149 от 13.02.2019 г. «О разработке, установлении и пересмотре нормативов качества окружающей среды для химических и физических показателей состояния окружающей среды, а также об утверждении нормативных документов в области охраны окружающей среды, устанавливающих**

**технологические показатели наилучших доступных технологий»**

Определен порядок разработки, установления и пересмотра нормативов качества окружающей среды для химических и физических показателей состояния окружающей среды. Нормативы разрабатываются для отдельных компонентов природной среды – атмосферного воздуха, вод поверхностных водных объектов, вод подземных водных объектов, почв (земель).

Нормативы качества устанавливаются на предельно допустимом уровне значений, полученных на основании результатов лабораторных испытаний, или для территорий и акваторий на уровне значений (в интервале допустимого отклонения значений) показателей природного фона, сформировавшегося под влиянием природных факторов, характерных для конкретной территории, акватории. Значения (интервал допустимого отклонения от значений) показателей природного фона территорий и акваторий определяется на основании данных наблюдений за состоянием окружающей среды, отбора проб и (или) измерений по химическим и физическим показателям на соответствующем эталонном участке, а также информации и сведений, содержащихся в едином государственном фонде данных о состоянии окружающей среды, ее загрязнении, государственном водном реестре, государственном фонде недр, государственном лесном реестре, ЕГРН, фонде данных государственного экологического мониторинга (государственного мониторинга окружающей среды).

Под эталонным участком понимаются выбранные в пределах оцениваемой территории или акватории земельный участок, водный объект или его часть, характеризующиеся отсутствием признаков деградации естественной экологической системы (изменение видовой или трофической структуры экосистем, их естественной продуктивности, морфологических или обменных свойств почв, исчезновение видов животных и растений, нарушение биологических циклов животных и растений).

**Постановление Правительства РФ № 225 от 28.02.2019 г. «Об уполномоченных органах Российской Федерации по осуществлению государственного контроля (надзора) за соблюдением требований технического регламента Евразийского экономического союза "О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду"»**

Установлено, что государственный контроль (надзор) за соблюдением требований технического регламента Евразийского экономического союза «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду», утвержденного Решением Совета ЕЭК № 45 от 23.06.2017 г., осуществляется:

– Роспотребнадзором и иными уполномоченными на осуществление федерального государст-



венного санитарно-эпидемиологического надзора федеральными органами исполнительной власти в пределах своей компетенции в рамках федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора;

– Роспотребнадзором в рамках федерального государственного надзора в области защиты прав потребителей.

Уполномоченные органы РФ обмениваются информацией в целях повышения эффективности контрольных (надзорных) полномочий и недопущения обращения на территории РФ продукции, не соответствующей требованиям технического регламента.

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 52 от 20.12.2018 г. «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3542-18 "Профилактика менингококковой инфекции"» (зарегистрировано в Минюсте России № 53254 09.01.2019 г.)**

Обновлены требования к проведению санитарно-эпидемиологических мероприятий по предупреждению возникновения и распространения менингококковой инфекции

В Правилах приводится: общая характеристика менингококковой инфекции, ее возбудителя; характеристика заболеваемости менингококковой инфекцией в РФ и мире; механизмы выявления, правила учета и регистрации больных генерализованными формами менингококковой инфекции и острым назофарингитом; лабораторная диагностика генерализованных форм менингококковой инфекции; мероприятия, проводимые в очагах распространения инфекции; правила организации иммунопрофилактики менингококковой инфекции в межэпидемический период и при угрозе эпидемиологического подъема заболеваемости; надзор за инфекцией; гигиеническое воспитание и обучение граждан по вопросам профилактики менингококковой инфекции и пр.

Утратившими силу признаются санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.2512-09 «Профилактика менингококковой инфекции», утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 33 от 18.05.2009 г.

Срок действия утвержденных санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» установлен до 15 декабря 2028 г.

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 49 от 19.12.2018 г. «О предупреждении распространения паразитозов, передающихся через мясо и мясную продукцию, в Российской Федерации» (Зарегистрировано в Минюсте России № 53632 30.01.2019 г.)**

Главный государственный санитарный врач РФ сообщает о напряженной ситуации по заболеваемости паразитозами, передающимися через мясо

и мясную продукцию (трихинеллез, тениаринхоз, тениоз), в России.

Региональным органам власти рекомендуется обратить особое внимание на эффективность дератизационных и дезинвазионных мероприятий в животноводческих хозяйствах, агропромышленных комплексах; принять меры по пресечению несанкционированной торговли мясом и мясной продукцией; рассмотреть вопросы качества медицинской помощи больным паразитарными болезнями, в том числе лабораторную диагностику заболеваний; усилить контроль качества ветеринарно-санитарной экспертизы мяса промышленной и любительской охоты (медведь, кабан, барсук).

Юридическим лицам и индивидуальным предпринимателям, эксплуатирующим коммунальную инфраструктуру водоснабжения, водоотведения и очистки сточных вод, рекомендовано принять меры, обеспечивающие стабильное качество обеззараживания компонентов внешней среды от возбудителей паразитозов.

**Приказ Роспотребнадзора № 1000 от 05.12.2018 г. «Об утверждении форм заявлений об установлении, изменении или о прекращении существования санитарно-защитной зоны» (зарегистрировано в Минюсте России № 53491 22.01.2019 г.)**

Утверждены формы заявлений о создании, изменении или прекращении существования санитарно-защитной зоны. В заявлениях о создании и изменении санитарно-защитной зоны необходимо указывать сведения о правообладателе объекта (застройщике объекта), в отношении которого устанавливается санитарно-защитная зона, основания для ее установления; сведения о разработчике проекта; сведения об экспертном заключении по результатам санитарно-эпидемиологической экспертизы проекта санитарно-защитной зоны. К заявлениям прилагаются проект санитарно-защитной зоны и экспертное заключение о проведении санитарно-эпидемиологической экспертизы проекта.

В заявлении о прекращении существования санитарно-защитной зоны указываются сведения о заявителе, об экспертной организации, результаты измерений атмосферного воздуха, уровней физического и/или биологического воздействия на воздух за контуром объекта и экспертное заключение о проведении санитарно-эпидемиологической экспертизы в отношении результатов указанных исследований (измерений).

**Письмо Роспотребнадзора № 01/14740-2018-32 от 12.11.2018 г. «О сертификате специалиста»**

Право на осуществление медицинской деятельности на территории РФ на основании сертификата специалиста пролонгировано до 1 января 2026 г., сертификаты специалиста могут выдаваться до 1 января 2021 г. и действуют до истечения ука-

занного в них срока. Квалификационными требованиями для замещения должностей государственной гражданской службы (пункт 9 Справочника квалификационных требований к специальностям, направлениям подготовки, знаниям и умениям, которые необходимы для замещения должностей государственной гражданской службы с учетом области и вида профессиональной служебной деятельности государственных гражданских служащих (утвержден Минтрудом России)) предусматривается наличие сертификата специалиста до 1 января 2026 г. по специальностям медико-профилактического профиля или свидетельства об аккредитации специалиста.

**Письмо Роспотребнадзора № 01/1840-2018-32 от 12.02.2018 г. «О требованиях к выполнению работ по дезинфекции, дезинсекции и дератизации»**

Для осуществления дезинфекционной деятельности юридические лица должны иметь лицензию на медицинскую деятельность по «дезинфектологии» и специалистов с необходимым медицинским образованием в штате. Соответствующая позиция подтверждена Верховным судом РФ в Определении № 309-КГ17-12073 от 15.01.2018 г., в Определении № 310-КГ17-14344 от 12.01.2018 г., Обзоре судебной практики «О некоторых вопросах, возникающих при рассмотрении арбитражными судами дел об административных правонарушениях, предусмотренных главой 14 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях», утвержденном Президиумом Верховного суда РФ 06.12.2017 г., а также Арбитражным судом Уральского округа в Постановлении № Ф09-1737/17 от 04.05.2017 г.

**Методические рекомендации МР 2.4.5.0131-18. 2.4.5. «Гигиена детей и подростков. Детское питание. Практические аспекты организации рационального питания детей и подростков, организации мониторинга питания» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.08.2018 г.)**

Документ посвящен организации рационального питания детей и подростков в школах и дошкольных организациях. Согласно рекомендациям, меню рекомендуется составлять не менее чем на 2 недели. Оно должно учитывать физиологическую потребность организма в энергии и пищевых веществах, а также фактические энерготраты ребенка; быть разнообразным, безопасным и сбалансированным; включать продукты для детского питания, обогащенные витаминами, минералами, бифидобактериями; содержать блюда, в технологии приготовления которых использовались щадящие способы кулинарной обработки, обеспечивающие сохранение вкусовых качеств, предусматривать возможность организации питания детей с учетом медицинских показаний.

Приведены примерные наборы продуктов по приемам пищи для организации питания детей в дошкольных образовательных организациях и школах.

**Методические рекомендации МР 3.1.0140-18. 3.1. «Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018 г.)**

Рекомендации предназначены для специалистов органов и организаций Роспотребнадзора, медицинских организаций, руководителей и персонала всех видов образовательных организаций, организаций с длительным пребыванием контингента и пр. Документ содержит основную характеристику возбудителей, группы риска; принципы неспецифической профилактики гриппа и острых респираторных инфекций; перечень мероприятий, повышающих устойчивость организма к возбудителям; порядок применения медикаментозных средств неспецифической профилактики; средств и методов дезинфекции, барьерные средства предотвращения передачи возбудителей ОРВИ воздушно-капельным путем и их использование и т.п.

**Информация Роспотребнадзора от 15.01.2019 г. «О маркировке молочносодержащих продуктов с заменителем жира»**

С 15 июля 2018 г. в технический регламент Таможенного союза 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» введен новый термин – «молочносодержащий продукт с заменителем молочного жира», под которым понимается продукт переработки молока, произведенный с замещением молочного жира в количестве не более 50 %. Роспотребнадзор напоминает об окончании 180-дневного срока, который отводился производителям продукции на подготовку к изменению маркировки.

Наименование продукции, изготовленной с использованием заменителей молочного жира, должно начинаться со слов «молочносодержащий продукт с заменителем молочного жира». На потребительской упаковке указывается «Содержит растительные масла». Данная информация должна наноситься легко читаемым шрифтом на поверхность упаковки, обращенной к потребителю. За несоблюдение требований изменений предусмотрена административная ответственность. В случае обнаружения в обращении продукции, не соответствующей установленным требованиям, потребители вправе обратиться в территориальное управление Роспотребнадзора с целью принятия мер в отношении производителей, поставщиков и продавцов такой продукции.

**Приказ Росстата № 792 от 29.12.2018 г. «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарным состоянием субъекта Российской Федерации»**

Утверждена новая статистическая форма (месячная и годовая) – форма № 5 «Сведения о профилактических прививках»; действует: месячная – с отчета за январь 2019 г., и годовая – с отчета за 2019 г. Форму заполняют медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь детям и взрослым, дома ребенка, фельдшерско-акушерские пункты в сельских местностях, медицинские организации ОАО «РЖД»; Минобороны России, МВД России, ФСБ России, ФСО России, ФСИН России, ФМБА России, ГУСП, Росгвардия и Управление делами Президента РФ; «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» отчет в целом по России предоставляет Роспотребнадзору.

Обновлены также формы № 1 и № 2, по которым подаются сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях.

**Письмо Министра России № 52225-ОГ/08 от 29.11.2018 г. «По вопросам проведения государственной экспертизы»**

Министром России сообщается, что раздел «Перечень мероприятий по охране окружающей среды» проектной документации, представленной на экспертизу, должен содержать результаты оценки воздействия объекта на окружающую среду и мероприятия по предотвращению и (или) снижению негативного воздействия намечаемой хозяйственной деятельности. Проектные решения должны быть обоснованы и подтверждаться документами, установленными правовыми актами РФ.

Отмечается, что в соответствии с СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов. Новая редакция» проектирование санитарно-защитных зон (СЗЗ) осуществляется на всех этапах разработки проектной документации, проектов строительства, реконструкции и эксплуатации промышленного объекта и производства и/или группы производств. В период эксплуатации производства размер СЗЗ может быть изменен по данным натурных исследований и оценки риска.

Оценка проекта санитарно-защитной зоны органами Роспотребнадзора не относится к экспертизе проектной документации на строительство и реконструкцию объекта капитального строительства, а проводится для выдачи исходно-разрешительных документов только в отношении установления размеров и границ СЗЗ объекта.

**Информация Росаккредитации от 25.01.2019 г. «О документах, которые необходимо прилагать к декларации о соответствии продукции требованиям технических регламентов с 15 февраля 2019 года»**

Росаккредитация напомнила о документах, которые с 15.02.2019 г. необходимо прилагать к декларации о соответствии продукции требованиям технических регламентов

Таковыми документами являются: копия договора с изготовителем, предусматривающего обеспечение соответствия поставляемой на таможенную территорию РФ продукции требованиям технического регламента и ответственность за несоответствие продукции указанным требованиям; копии доказательственных материалов, в том числе результаты исследований и измерений продукции. Сообщается, что сервис регистрации деклараций о соответствии начиная с 15.02.2019 г. будет обновлен, а регистрация деклараций о соответствии продукции требованиям технических регламентов ЕАЭС и РФ без приложения скан-копий соответствующих документов будет невозможна.

**Письмо Росгидромета № 20-44/282 от 16.08.2018 г. «О направлении Временных рекомендаций "Фоновые концентрации вредных (загрязняющих) веществ для городских и сельских поселений, где отсутствуют регулярные наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха" на период 2019–2023 гг.»**

На период с 2019 по 2023 г. Росгидрометом разработаны временные рекомендации по установлению фоновых концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе для городских и сельских поселений, где не проводятся регулярные наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха. Рекомендации подготовлены на основе анализа и обобщения данных наблюдений в городах с населением 100 тысяч человек и менее.

В связи с введением в действие с 1 января 2018 г. «Методов расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе», утвержденных Приказом Минприроды России № 273 от 06.06.2017 г., в рекомендациях содержится таблица значений долгопериодных средних концентраций вредных (загрязняющих) веществ для городов с указанной численностью населения.

Приведена форма справки о фоновых концентрациях загрязняющих веществ.

## АНОНС КНИГИ

### «Человек в мегаполисе: опыт междисциплинарного исследования»

под редакцией д.м.н., проф. Б.А. Ревича и д.э.н., проф. РАН О.В. Кузнецовой (М.: ЛЕНАНД, 2018. – 640 с.; цв. вкл.)



Организация Объединенных Наций (ООН) предполагает, что к 2050 г. городское население всего мира увеличится почти вдвое. Как следствие, на урбанизированных территориях формируется комплекс проблем, требующих решения со стороны специалистов в области общественных наук, экономической и социальной географии, медицины, экологии, урбанистики, архитектуры и др.

В книге, подготовленной группой авторов и отредактированной известными учеными – проф. Б.А. Ревичем и проф. О.В. Кузнецовой – комплексно оценены тенденции и специфика развития крупнейших российских городов, их сходство и различия между собой, с зарубежными мегаполисами. С позиций представителей различных областей наук урбанизация рассматривается как исторически неизбежный этап развития мирового сообщества, изменения его среды обитания.

Авторами работы в качестве мегаполисов приняты российские города-миллионники, занимающие лидирующие позиции в социально-экономическом развитии страны. Описан противоречивый характер существующей модели развития крупных городов, в том числе и в России, с учетом роста значимости относительно небольшого числа городов-миллионников в системе расселения страны.

Крупные города авторы рассматривают как «концентраторы различных потенциальных рисков для проживающего в них населения, а также создаваемой и эксплуатируемой промышленности и инфраструктуры». Описаны важные составляющие здоровья: пространственная среда, физическая активность населения, зеленые пространства городов, психологическая среда и пр. Авторами выделены проблемы, остро стоящие для территории России и требующие принятия первоочередных целенаправленных мер по управлению ими: содержание взвешенных мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе, шумовое загрязнение урбанизированных территорий, обращение с отходами. В отдельной главе сконцентрировано внимание на дорожно-транспортной системе мегаполисов как факторе риска здоровью населения (воздействие выбросов транспорта, травматизм в результате дорожно-транспортных происшествий). Проведен сравнительный анализ транспортных систем городов разных стран.

В отдельную часть авторы вынесли обсуждение вопросов климатических изменений в мегаполисах и их воздействия на здоровье населения.

Описаны миграционные потоки как один из основных факторов изменения демографических процессов в мегаполисах. Приведены способы уменьшения социального расслоения в крупных европейских столицах.

Во все области, затронутые в монографии, исследовательский коллектив внес существенный вклад. В работе представлены результаты глубокой проработки зарубежных и отечественных источников информации и авторских научных исследований в области экономики, экологии, климатологии, медицины и социологии мегаполисов.

Монография представляет научный и практический интерес для специалистов, занимающихся обеспечением устойчивого развития городских территорий и благополучного проживания населения в городах: представителей органов власти, экономистов, экологов, социологов, представителей санитарно-эпидемиологической службы, медиков и в целом для широкого круга читателей, интересующихся вопросами устройства и функционирования города как территории проживания человека.

Хочется поблагодарить авторов за труд, пользу от которого сложно переоценить.