

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 – А.А. Нижегородова
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 30.06.2019.

Формат 90×60/8.

Усл. печ. л. 24,25.

Заказ № 112/2019.

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.-М. Ландтблом – д.м.н., проф. (г. Уппсала, Швеция)

Х.Т. Ли – доц., проф. (г. Ханой, Вьетнам)

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)

Ж. Райс – доктор (г. Страсбург, Франция)

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

П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

2

Апрель 2019 июнь

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

В.Р. Кучма, С.Б. Соколова
ОСНОВНЫЕ ТРЕНДЫ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РИСКОВ,
ОПАСНЫХ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

А.Ю. Попова, Н.В. Зайцева, Г.В. Карпущенко
НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЛАБОРАТОРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ МАССОВЫХ МЕЖДУНАРОДНЫХ
МЕРОПРИЯТИЙ

*Ю.Я. Бармин, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, О.В. Диконская,
О.Л. Малых, Т.М. Цепилова, А.А. Шевчик, С.В. Ярушин*
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СРЕДНЕСРОЧНОМУ
ПЛАНИРОВАНИЮ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕР
ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКОМ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ
НАСЕЛЕНИЯ В МУНИЦИПАЛЬНОМ ОБРАЗОВАНИИ
(НА ПРИМЕРЕ ПРОМЫШЛЕННО РАЗВИТОГО ГОРОДА)

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ГИГИЕНЕ

*В.М. Боев, Е.А. Кряжева, Д.Н. Бегун,
Е.Л. Борщук, Д.А. Кряжев*
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ
НАСЕЛЕНИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ
ПЕРОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Н.В. Зайцева, А.С. Сбоев, С.В. Клейн, С.А. Вековшинина
КАЧЕСТВО ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ: ФАКТОРЫ РИСКА
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОНТРОЛЬНО-НАДЗОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О.А. Маклакова
ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ
В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО
ВОЗДУХА ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ
ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
(КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*С.А. Шалагинов, Л.Ю. Крестинина,
А.С. Доможирова, С.В. Сергийко*
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ И ДИНАМИКИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ
ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 1998 ПО 2016 Г.

*Нгуен Ханг Лонг, Ли Ти Хонг Хао, Ву Ти Транг,
Тран Цао Шон, Лам Куок Ханг*
ОЦЕНКА ПИЩЕВЫХ РИСКОВ, ВЫЗВАННЫХ
ПИЩЕВЫМИ ДОБАВКАМИ: ЦЕЛЕВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ПИТАНИЯ ВО ВЬЕТНАМЕ

*А.В. Самойлов, Н.М. Сураева, М.В. Зайцева,
М.Н. Курбанова, В.В. Столбова*
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПИЩЕВЫХ
ПОДСЛАСТИТЕЛЕЙ В ЭКСПРЕСС-БИОТЕСТЕ

*Н.А. Лебедева-Несевря, А.О. Барг,
М.Ю. Цинкер, В.Г. Костарев*
ОЦЕНКА СВЯЗИ РАЗНОРОДНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА
И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ
РЕГИОНОВ РОССИИ С РАЗЛИЧНЫМ ФОНОМ
ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ

PREVENTIVE HEALTHCARE: TOPICAL ISSUES OF HEALTH RISK ANALYSIS

V.R. Kuchma, S.B. Sokolova
BASIC TRENDS IN BEHAVIORAL HEALTH RISKS

A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva, G.V. Karpushchenko
SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL ASPECTS
OF LABRATORY SUPPORT AIMED AT PROVIDING
CHEMICAL SAFETY DURING INTERNAITONAL
MASS EVENTS

*Yu.Ya. Barmin, V.B. Gurvich, S.V. Kuz'min, O.L. Malykh,
T.M. Tsepilova, A.A. Shevchik, S.V. Yarushin*
METHODICAL APPROACHES TO MEDIUM-TERM
PLANNING AND ASSESSING HEALTH RISK
MANAGEMENT EFFICIENCY IN A MUNICIPAL ENTITY
(BY THE EXAMPLE OF AN INDUSTRIALLY
DEVELOPED CITY)

HEALTH RISK ANALYSIS IN HYGIENE

*V.M. Boev, E.A. Kryazheva, D.N. Begun,
E.L. Borshchuk, D.A. Kryazhev*
HYGIENIC ASSESSMENT OF POPULATION HEALTH
RISKS CAUSED BY COMBINED ORAL INTRODUCTION
OF HEAVY METALS

N.V. Zaitseva, A.S. Sboev, S.V. Kleyn, S.A. Vekovshinina
DRINKING WATER QUALITY: HEALTH RISK FACTORS
AND EFFICIENCY OF CONTROL AND SURVEILLANCE
ACTIVITIES BY Rospotrebnadzor

O.A. Maklakova
ASSESSING RISKS OF RESPIRATORY ORGANS
DISEASES AND CO-MORBID PATHOLOGY
IN CHILDREN CAUSED BY AMBIENT AIR
CONTAMINATION WITH TECHNOGENIC CHEMICALS
(COHORT STUDY)

*S.A. Shalaginov, L.Yu. Krestinina,
A.S. Domozhirova, S.B. Sergiyko*
DYNAMICS OF INCIDENCE WITH MALIGNANT
NEOPLASMS IN THE THYROID GLAND AMONG
CHELYABINSK REGION POPULATION
OVER 1998–2016: CLYNIC AND EPIDEMIOLOGICAL
CHARACTERISTICS

*Nguyen Hung Long, Le Thi Hong Hao, Vu Thi Trang,
Tran Cao Son, Lam Quoc Hung*
ASSESSING DIETARY RISKS CAUSED BY FOOD
ADDITIVES: A CASE STUDY OF TOTAL DIET
IN VIETNAM

*A.V. Samoilov, N.M. Suraeva, M.V. Zaitseva,
M.N. Kurbanova, V.V. Stolbova*
COMPARATIVE ASSESSMENT OF ARTIFICIAL
SWEETENERS TOXICITY VIA EXPRESS BIOTEST

*N.A. Lebedeva-Nesevrya, A.O. Barg,
M.Yu. Tsinker, V.G. Kostarev*
ASSESSMENT OF CORRELATION BETWEEN HETERO-
GENEOUS RISK FACTORS AND MORBIDITY AMONG
WORKING POPULATION IN RUSSIAN REGIONS WITH
DIFFERENT BACKGROUND OF HEALTH FORMATION

С.А. Сюрин, С.А. Горбанев ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ПОДЗЕМНОЙ И ОТКРЫТОЙ ДОБЫЧЕ АПАТИТОВЫХ РУД В КОЛЬСКОМ ЗАПОЛЯРЬЕ	101	S.A. Syurin, S.A. Gorbanev OCCUPATIONAL PATHOLOGY IN WORKERS EMPLOYED AT DEEP AND SURFACE MINING OF APATITE ORES IN THE KOLA ZAPOLYARYE
АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ		HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY
Е.В. Байдакова, Т.Н. Унгуряну, Р.И. Михайлова К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ МИКРОБНОГО РИСКА, СВЯЗАННОГО С ЭКСПОЗИЦИЕЙ КИШЕЧНЫХ ВИРУСОВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ	108	E.V. Baydakova, T.N. Unguryanu, R.I. Mikhailova ON QUANTITATIVE ASSESSMENT OF MICROBE RISK CAUSED BY EXPOSURE TO ENTERIC VIRUSES IN DRINKING WATER
И.Л. Киселев, А.А. Польшин ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ	115	I.L. Kiselev, A.A. Pol'shin EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER IN KURSK REGION
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА		MEDICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS RELATED TO ASSESSMENT OF IMPACTS EXERTED BY RISK FACTORS
А.Н. Волков, Е.В. Цуркан МУТАЦИЯ ГЕНА <i>UGT1A1</i> КАК МАРКЕР ВЫСОКОГО РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА: НАУЧНО-ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ	123	A.N. Volkov, E.V. Tsurkan UGT1A1 GENE MUTATION AS A MARKER INDICATING THERE IS A HIGH RISK OF GILBERT'S SYNDROME: THEORETICAL AND APPLIED ASPECTS
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ		TOXICOLOGICAL RESEARCH IN HEALTH RISK ASSESSMENT
В.В. Шевляков, С.И. Сычик ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСИ ХИМИЧЕСКИХ АЛЛЕРГЕНОВ	130	V.V. Shevlaykov, S.I. Sychyk PECULIARITIES RELATED TO COMBINED EFFECTS PRODUCED BY CHEMICAL ALLERGENS MIXTURE
АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЗАДАЧАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ		HEALTH RISK ANALYSIS RELATED TO ORGANIZATIONAL TASKS IN PUBLIC HEALTHCARE
Ю.И. Третьякова, А.П. Щекотова, И.А. Булатова, А.В. Кривцов ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА	138	Y.I. Tretyakova, A.P. Shchekotova, I.A. Bulatova, A.V. Krivtsov UNFAVORABLE CLINIC COURSE OF ULCERATIVE COLITIS: RISK ASSESSMENT WITH DETERMINING GENE POLYMORPHISM OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA
АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ		ANALYTICAL REVIEWS
И.В. Гмошинский, О.А. Багрянцева, С.А. Хотимченко ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА ТИТАНА В СОСТАВЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ E171 (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ)	145	I.V. Gmoshinski, O.A. Bagryantseva, S.A. Khotimchenko TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF TITANIUM DIOXIDE NANOPARTICLES AS A COMPONENT OF E171 FOOD ADDITIVE (REVIEW OF THE LITERATURE AND METAANALYSIS)
А.М. Канева, Е.Р. Бойко ИНДЕКС НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ (LIPID ACCUMULATION PRODUCT, LAP) – СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОЖИРЕНИЯ У ЧЕЛОВЕКА	164	A.M. Kaneva, E.R. Bojko LIPID ACCUMULATION PRODUCT OR LAP AS AN UP-TO-DATE CLINICAL BIOCHEMICAL MARKER OF HUMAN OBESITY
В.А. Капцов, В.Н. Дейнего, В.Н. Уласюк ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МИТОХОНДРИЙ В УСЛОВИЯХ СВЕТОДИОДНОГО ОСВЕЩЕНИЯ И РИСКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ	175	V.A. Kaptsov, V.N. Deinego, V.N. Ulasyuk ENERGY POTENTIAL OF MITOCHONDRIA UNDER LED LIGHTING AND RISKS OF EYES DISEASES
НОВЫЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ, НОРМАТИВНЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ДОКУМЕНТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СФЕРЕ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ	185	NEW LEGAL, REGULATORY AND METHODOLOGICAL DOCUMENTS ISSUED IN THE RF IN THE SPHERE OF HEALTH RISK ANALYSIS
ПАМЯТИ ГУРИЯ НИКОЛАЕВИЧА КРАСОВСКОГО	194	

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 613.956
DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.01

Читать
онлайн



ОСНОВНЫЕ ТРЕНДЫ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РИСКОВ, ОПАСНЫХ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

В.Р. Кучма, С.Б. Соколова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Россия, 119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Анализ и систематизация данных, полученных в исследованиях «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (Health Behaviour in School-Aged Children – HBSC), выявили основные тренды поведенческих рисков, опасных для здоровья, среди российских школьников 11, 13 и 15 лет. Использовались данные международных отчетов обследований «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC) за 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013 г. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Сравнивалась распространенность факторов риска между: 11-, 13- и 15-летними; мальчиками и девочками, в динамике лет, другими странами. Выявлены возрастные, гендерные особенности поведенческих факторов, влияющих на здоровье, распространенность их в динамике лет и в сравнении с зарубежными сверстниками. Многие рискованные формы поведения более распространены среди мальчиков. С 1993 г. можно отметить увеличение показателей, связанных с рискованным поведением среди российских девочек. За последнее десятилетие наметились положительные тенденции в распространенности поведенческих факторов риска. Однако, по сравнению со сверстниками из большинства зарубежных стран, российские подростки более негативно воспринимают школьную среду, чаще оценивают свое здоровье как плохое, меньше удовлетворены своей жизнью, реже употребляют фрукты, меньше уделяют внимания гигиене полости рта, ведут малоподвижный образ жизни. Среди подростков младшей возрастной группы формы поведения, сопряженные с риском (табакокурение, употребление алкоголя, агрессивное поведение), более распространены. При создании программ по формированию здорового образа жизни следует учитывать возрастные, гендерные различия, тенденции в отношении поведенческих факторов риска, меняющиеся с течением времени, которые можно объективно оценить с помощью международного опросника «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья».

Ключевые слова: гигиена детей и подростков, поведенческий риск, непараметрический анализ, динамика лет, гендерное отличие, здоровый образ жизни, международный опросник.

Состояние здоровья подрастающего поколения по-прежнему сохраняет неблагоприятные тенденции и требует пристального внимания всего общества [1–7].

В основе формирования отклонений в состоянии здоровья лежат факторы риска, которые повышают вероятность развития заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятный исход [8–9].

Согласно современным представлениям, формирование здоровья является результатом сложной конвергенции биологических (физиологических и генетически обусловленных), поведенческих, социальных, экономических и экологических факторов. ВОЗ выделяет четыре группы факторов, определяющих состояние здоровья: вклад наследственных

факторов (20 %), факторов окружающей среды (20 %), медицинского обеспечения (10 %) и образа жизни (50 %). Степень воздействия разных факторов на формирование функционального состояния организма школьников зависит от возраста (класса): так, для учащихся 1–4-х классов вклад двигательной активности составляет 45,3 %, для 5–11-х классов – 18,4 %; вклад социальных факторов – 19,7 и 9,6 % соответственно; вклад учебных нагрузок – 10,2 и 35,8 %; вклад образа жизни – 9,8 и 27,6 %; вклад условий обучения – 15,0 и 8,6 % соответственно [10].

Среди современных школьников отмечается высокая распространенность неблагоприятных факторов, обусловленных образом жизни, которые в дальнейшем будут определять уровень, динамику

© Кучма В.Р., Соколова С.Б., 2019

Кучма Владислав Ремирович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков (e-mail: info@niigd.ru; тел.: 8 (495) 917-48-31; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1410-5546>).

Соколова Светлана Борисовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: s-s-b@mail.ru; тел.: 8 (495) 917-48-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-4577>).

заболеваемости и смертности взрослого населения [11–17].

По данным ВОЗ причины 70 % преждевременных смертей среди взрослых связаны с поведенческими факторами, которые сформировались в подростковом возрасте. Особенности поведения детей в отношении собственного здоровья существенно отличаются от таковых у взрослого населения. ВОЗ выделяет у подростков около 60 поведенческих факторов, влияющих на здоровье [18]. Наиболее всестороннюю из существующих в мировом масштабе картин состояния здоровья и благополучия подростков представляет международное исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (Health Behaviour in School-Aged Children – HBSC). Исследования в рамках проекта HBSC проводятся каждые четыре года. Инструментом обследования является стандартная анкета, разработанная международной научно-исследовательской сетью. В целевой контингент исследования входят молодые люди, посещающие школу, в возрасте 11, 13 и 15 лет. Рекомендованный минимальный размер выборки для каждой из трех возрастных групп – 1500 учащихся. Анкетирование осуществляют специально обученные учителя, школьные медсестры и сотрудники научно-исследовательских институтов. Большинство стран и регионов стратифицируют свои выборки, чтобы обеспечить достаточно полный географический охват.

Проект HBSC стартовал в 1983 г. в пяти странах, и вскоре было установлено сотрудничество с Европейским региональным бюро ВОЗ. На данный момент в проекте участвуют 44 страны Европы и Северной Америки. Сеть состоит из 340 исследователей, работающих в университетах и институтах общественного здравоохранения. С 1993 г. в России эти исследования проводятся по единому протоколу, позволяющему сравнивать полученные результаты между различными группами детей, а также в динамике лет.

По своему содержанию и аспектам изучения проблем здоровья и поведения, связанного со здоровьем школьников, диапазон приоритетов постоянно расширяется. Во время первых обследований анализировались показатели, характеризовавшие курение среди школьников, уровень физической активности и некоторые психосоциальные аспекты здоровья. В дальнейшем сформировались дополнительные сферы: пищевые привычки, травматизм, сексуальное поведение, социальные различия и др. Отчеты 2005–2006 и 2009–2010 гг. имеют более 60 показателей, включенных в четырех блока: «Социальное окружение» (семья, сверстники, школа), «Показатели здоровья» (самооценка здоровья, травмы, требующие медицинского вмешательства, масса тела), «Формы поведения, способствующие здоровью» (пищевое поведение, гигиена полости рта, энерготраты); «Формы поведения, сопряженные с риском для здоровья» (табакокурение, употребле-

ние алкоголя и конопли, сексуальное поведение, агрессивное поведение). В 2016 г. был опубликован последний на данный момент отчет по результатам опроса 2013–2014 гг., в который вошел ряд новых тем: поддержка со стороны сверстников и родителей, серьезные травмы, миграция и кибербуллинг.

Большинство результатов систематизируются по географическому положению (страны и области Европы и Северной Америки); возрасту (11, 13, 15 лет); полу (мальчики, девочки); социально-экономическому статусу.

Цель исследования – анализ и систематизация распространенности факторов риска среди российских подростков в возрасте 11, 13 и 15 лет в динамике лет.

Материалы и методы. Использовались данные международных отчетов обследований «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC) за 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, 2013 г., которые были подвергнуты статистической обработке, сравнительному анализу и интерпретации.

Материалы исследования статистически обрабатывались с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc) и калькулятора OpenEpi (<https://www.openepi.com>).

Номинальные и порядковые данные описывались с указанием процентных долей.

Сравнивалась распространенность факторов риска между: 11- и 15-летними; мальчиками и девочками; в динамике лет; другими странами.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Результаты рассматривали как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Для проверки гипотезы о наличии статистической взаимосвязи между факторами риска и возрастом, годами использовался χ^2 для линейного тренда. Дополнительно проводилась оценка вероятности отклонений существующей зависимости от линейной. Для этого из общего значения χ^2 вычитался χ^2 для линейного тренда, и полученную разность сравнивали с критическим значением χ^2 для оставшегося числа степеней свободы. Если значение разности было меньше критического значения χ^2 , то отклонения данных от линейной статистической взаимосвязи отсутствовало. Для оценки величины эффекта использовались для номинальных данных (пол) критерий V Крамера (интерпретация согласно рекомендациям Rea & Parker) [19, 20].

Для сравнения показателей среди российских подростков и сверстников из других стран: список стран, принимающих участие в исследовании HBSC, был разделен на три равные части: благоприятное, промежуточное, неблагоприятное положение в зависимости от фактора. Для каждого фактора было установлено преобладающее положение (благоприятное, промежуточное, неблагоприятное) РФ в списке стран.

Результаты и их обсуждение.

Возрастные особенности. Возраст 11–15 лет характеризуется резкими изменениями функции эндокринных желез. Это период бурного полового созревания у девочек и его начало у юношей. Происходит препубертатный ростовой скачок со свойственной ему некоторой дисгармоничностью, возникновением и развитием черт, характерных для пола. Это самый трудный период психологического развития, формирования воли, сознательности, нравственности. Нередко это достаточно драматический пересмотр всей системы жизненных ценностей, отношения к себе, к родителям, сверстникам и обществу в целом. Здесь и крайние суждения, и крайние поступки, стремление к самоутверждению и конфликтам [14, 21].

В этом возрасте устанавливаются модели поведения в отношении здоровья, которые будут в дальнейшем влиять на здоровье, благополучие и качество жизни. Для укрепления здоровья и благополучия подростков необходимо получение эпидемиологических данных о возрастных различиях в восприятии подростками социального окружения, распространенности факторов, способствующих здоровью, и факторов риска.

С возрастом восприятие школьной среды становится более негативным: в 11 лет 27,5 % подростков сообщают о том, что им «очень нравится школа», в 13 и 15 лет 19,3 и 16,8 % соответственно (табл. 1). Характер взаимодействия и общения между подростками значительно изменились в течение последних лет за счет развития социальных и других форм электронных средств массовой информации. С возрастом число подростков, ежедневно общающихся со сверстниками посредством электронных средств связи (ЭСС), возрастает – с 46,8 до 53,3 %; установлено, что ежедневно общаются с друзьями в социальных сетях 29,5 % 11-летних, 42,5 % 13-летних, 51,0 % 15-летних подростков; общаются с друзьями посредством текстовых сообщений 21,0; 32,0 и 41,5 % учащихся соответственно.

Таблица 1

Возрастные особенности поведенческих факторов, влияющих на здоровье, среди российских подростков в возрасте 11, 13 и 15 лет

Показатель	Среднее значение (%)			N	χ^2 d = 2	p	χ^2 d = 1	p	$\chi^2 - \chi^2_{\text{л.т.}}$
	11 лет	13 лет	15 лет						
Нравится школа	27,5	19,3	16,8	29 562	448,9	<0,001	437,5	<0,001	11,4
Общение с помощью ЭСС	46,8	51,3	53,3	21 237	62,8	<0,001	52,8	<0,001	10,0
Социальные сети	29,5	42,5	51,0	4274	123,7	<0,001	121,0	<0,001	2,7*
Текстовые сообщения	21,0	32,0	41,5	4274	125,0	<0,001	124,7	<0,001	0,3*
Оценивают свое здоровье как плохое	20,0	23,5	27,5	25 511	173,3	<0,001	173,1	<0,001	0,2*
Множественные жалобы на здоровье	32,6	33,9	35,4	25 511	14,4	<0,001	14,3	<0,001	0,1*
Удовлетворенность жизнью	82,0	79,9	78,4	25 511	35,5	<0,001	35,1	<0,001	0,4*
Избыточная масса тела	18,0	12,5	10,7	17 680	146,8	<0,001	135,9	<0,001	10,9
Считают себя слишком полными	14,6	15,6	15,9	25 511	5,9	<0,001	5,2	<0,001	0,7*
Действия, направленные на снижение веса	10,9	11,4	14,1	25 511	48,8	<0,001	41,9	<0,001	6,9
Травмы, потребовавшие медицинского вмешательства	46,0	44,0	40,1	25 511	61,7	<0,001	59,7	<0,001	2,0*
Ежедневный завтрак	66,4	62,8	59,0	25 511	99,3	<0,001	99,3	<0,001	0,0*
Ежедневное употребление фруктов	34,4	32,1	27,4	25 511	100,9	<0,001	96,8	<0,001	4,1
Ежедневное употребление овощей	34,0	32,8	31,8	25 511	9,9	<0,001	9,8	<0,001	0,1*
Ежедневная умеренная физическая активность	17,3	15,2	11,8	17 680	72,0	<0,001	70,9	<0,001	1,1*
Используют компьютер два часа в день и более	34,0	43,2	52,2	17 680	401,8	<0,001	401,8	<0,001	0,0*
Еженедельное курение	3,0	11,1	19,1	32 659	1448,4	<0,001	1448,4	<0,001	0,0*
Еженедельное употребление алкоголя	5,1	11,4	18,1	32 659	903,5	<0,001	903,5	<0,001	0,0*
Состояние опьянения два раза и более	3,5	12,2	24,9	32 659	2178,2	<0,001	2151,4	<0,001	26,8*
Участие в драках	18,9	16,9	12,6	17 881	68,9	<0,001	64,9	<0,001	4,0
Становились жертвами издевательств в школе	23,0	18,8	11,3	17 881	222,1	<0,001	214,2	<0,001	7,9

Примечание: * – значение разности меньше критического значения χ^2 (3,841) для $d = 1$.

Негативные тенденции, обусловленные возрастными изменениями, прослеживаются в отношении самооценки здоровья, в период от 11 к 15 годам: подростки все чаще сообщают о плохом состоянии здоровья (20,0 и 27,5 % соответственно); имеют множественные жалобы на здоровье (32,6 и 35,4 % соответственно). С возрастом уменьшается количество детей, удовлетворенных своей жизнью: 82,0 % среди 11-летних, 79,9 % среди 13-летних и 78,4 % – среди 15-летних. Распространенность избыточной массы тела и ожирения чаще встречается у 11-летних мальчиков и девочек (18,0 %), чем у 15-летних (10,7 %). При этом считали себя слишком полными, наоборот, чаще 15-летние подростки (15,9 %), чем 11-летние (14,6 %), и чаще предпринимали действия, направленные на снижение веса, 14,1 и 10,9 % соответственно. Количество травм, требующих медицинского вмешательства, уменьшалось от 11 к 13 годам и к 15 годам (46,0 – 44,0 – 0,1 %).

По мере взросления процент подростков, ежедневно завтракающих, употребляющих фрукты и овощи, уменьшается. С возрастом, от 11 к 15 годам, распространенность малоподвижного образа жизни среди подростков возрастает, уменьшается доля подростков, ежедневно занимающихся физической активностью (11 лет – 17,3 %, 13 лет – 15,2 %, 15 лет – 11,8 %), и увеличивается доля подростков, которые проводят за компьютером более двух часов в день – 34,0; 43,2; 52,2 % соответственно.

У 15-летних школьников по сравнению с 11-летними формы поведения, ставящие под угрозу здоровье (курение, употребление алкоголя), получают большее распространение. У подростков с возрастом увеличивается распространенность еженедельного курения (3,0 – 11,1 – 19,1 % соответственно) и еженедельного употребления алкоголя (5,1 – 11,4 – 18,1 % соответственно), случаев опьянения (3,5 – 12,2 – 24,9 % соответственно).

С возрастом уменьшаются распространенность участия в драках (18,9 – 16,9 – 12,6 % соответственно), количество подростков, подвергшихся издевательствам в школе (23,0 – 18,8 – 11,3 % соответственно).

Гендерные различия. Гендерные различия касаются психологических черт и поведенческих характеристик, формируемых культурой на основе половых различий. Мужчинам и женщинам свойственны специфические гендерные роли в обществе. Культура способствует проявлению тех или иных различий в поведении между мужчинами и женщинами, а также различий, связанных с их ролью, обязанностями и ответственностью в обществе. Индекс гендерного неравенства ООН дает возможность оценить связь между гендерным неравенством и показателями здоровья в различных странах и регионах. Он свидетельствует о том, что для стран с более высоким гендерным неравенством характерны более низкие показатели здоровья для обоих полов: гендерное неравенство причиняет вред и молодым мужчинам, и молодым женщинам [22].

Для разработки успешных мероприятий, направленных на укрепление здоровья и профилактику заболеваний, необходимы знания о гендерных различиях и сходствах.

Позитивный опыт школьной жизни чаще встречается у девочек, чем у мальчиков (табл. 2). Девочки чаще, чем мальчики, сообщают, что им «очень нравится школа» (22,8 и 19,6 % соответственно), и о высокой оценке своих академических достижений (56,3 и 51,1 %). Однако девочки сообщают об ощущении более высокой нагрузки в школе, чем мальчики (32,4 и 29,4 %).

По сравнению с мальчиками девочки чаще общаются с друзьями с использованием ЭСС, текстовых сообщений и контактируют с друзьями в социальных сетях.

Большее количество девочек имеют низкую оценку состояния своего здоровья, чем мальчики (28,9 и 18,4 % соответственно), чаще жалуются на здоровье (40,6 и 27,3 %), менее удовлетворены жизнью (78,8 и 82,1 %).

Распространенность травм, требующих медицинского вмешательства, чаще встречается у мальчиков, чем у девочек (49,1 и 37,7 % соответственно).

Большее количество мальчиков, чем девочек, имели избыточную массу тела или ожирение (9,6 и 17,9 % соответственно). А девочки чаще, чем мальчики, сообщали о том, что они недовольны своей фигурой (18,9 и 11,8 %) и что им необходимо похудеть (17,3 и 6,9 %).

Количество мальчиков, которые завтракали ежедневно, было больше, чем девочек (66,3 и 59,1 %). Девочки чаще, чем мальчики, сообщали о том, что регулярно чистят зубы (чаще одного раза в день) 64,9 и 47,0 % соответственно.

По сравнению с девочками мальчики физически более активны (11,1 и 18,4 %), но в то же время они значительно чаще отмечают, что ежедневно играют в компьютерные игры или игры на других электронных носителях по будням в течение двух часов и более (53,7 и 32,4 %).

У российских школьников прослеживаются четкие гендерные различия в отношении форм поведения, опасных для здоровья: мальчики в целом склонны к более рискованным формам поведения, представляющим угрозу для их здоровья.

Среди мальчиков в возрасте 15 лет отмечают более высокие уровни еженедельного курения и употребления алкоголя, случаи опьянения. За последнее десятилетие среди российских подростков в возрасте 11 и 13 лет можно отметить процесс выравнивания традиционных гендерных различий и гендерной конвергенции в отношении некоторых рискованных форм поведения. Девочки 11 и 13 лет стали больше курить и употреблять алкоголь, конюплю.

Мальчики чаще девочек участвуют в драках (25,0 и 7,3 %) и в издевательствах над другими детьми (20,6 и 12,8 %).

Таблица 2

Гендерные особенности поведенческих факторов, влияющих на здоровье, среди российских подростков в возрасте 11, 13 и 15 лет

Показатель	Среднее значение (%)		N	χ^2 d = 1	p	Критерий ф	Сила взаимосвязи
	мальчики	девочки					
Нравится школа	19,6	22,8	30 280	46,1	<0,001	0,04	Несущ.
Высокая самооценка успеваемости	51,1	56,3	26 229	70,1	<0,001	0,05	Несущ.
Тяжесть школьной нагрузки	29,4	32,4	26 229	27,6	<0,001	0,03	Несущ.
Общение с помощью ЭСС	42,7	58,3	21 513	525,3	<0,001	0,16	Слабая
Социальные сети	35,3	46,7	4716	55,1	<0,001	0,11	Слабая
Текстовые сообщения/SMS	24,3	38,7	4716	108,8	<0,001	0,15	Слабая
Оценивают свое здоровье как плохое	18,4	28,9	26 229	73,3	<0,001	0,05	Несущ.
Множественные жалобы на здоровье	27,3	40,6	26 229	514,0	<0,001	0,14	Слабая
Удовлетворенность жизнью	82,1	78,8	26 229	46,2	<0,001	0,04	Несущ.
Травмы, потребовавшие медицинского вмешательства	49,1	37,7	26 229	346,2	<0,001	0,12	Слабая
Избыточная масса тела	17,9	9,6	18 128	268,8	<0,001	0,12	Слабая
Считают себя слишком полными	11,8	18,9	26 229	254,9	<0,001	0,09	Несущ.
Действия, направленные на снижение веса	6,9	17,3	26 229	680,9	<0,001	0,16	Слабая
Ежедневный завтрак	66,3	59,1	26 229	147,2	<0,001	0,08	Несущ.
Гигиена полости рта	47,0	64,9	34 339	1114,0	<0,001	0,18	Слабая
Ежедневная умеренная физическая активность	18,4	11,1	18 128	195,0	<0,001	0,10	Слабая
Компьютерные игры в течение двух часов в день и более	53,7	32,4	18 128	832,7	<0,001	0,21	Средняя
Еженедельное курение	12,7	9,4	34 339	96,4	<0,001	0,05	Несущ.
Еженедельное употребление алкоголя	13,7	9,4	34 339	154,9	<0,001	0,07	Несущ.
Состояние опьянения два раза и более	15,5	13,4	34 339	29,3	<0,001	0,03	Несущ.
Участие в драках	25,0	7,3	26 229	1565,0	<0,001	0,24	Слабая
Участвовали в издевательствах над другими детьми	20,6	12,8	26 229	292,1	<0,001	0,11	Слабая

Изменения распространенности поведенческих факторов, влияющих на здоровье, в динамике лет. Большинство исследователей больше интересуют данные, позволяющие судить об изменениях во времени в их странах и областях, так как информация о таких изменениях дает возможность оценить влияние мер по укреплению здоровья на уровне страны и области.

В 2013/2014 гг., по сравнению с предыдущими годами, наблюдаются некоторые позитивные тенденции (табл. 3): увеличение числа подростков, которым нравится школа (2001 г. – 15,5 %, 2013 г. – 27,5 %); снижается доля школьников, ощущающих тяжесть учебной нагрузки (2005 г. – 32,2 %, 2013 г. – 28,0 %); уменьшился процент детей, считающих свое здоровье плохим (2001 г. – 31,7 %, 2013 г. – 17,0 %), имеющих множественные жалобы на здоровье (2005 г. – 37,0 %, 2013 г. – 32,7 %), не удовлетворенных своей жизнью (2001 г. – 76,3 %, 2013 г. – 82,2 %).

Прослеживается ряд негативных тенденций: в 2013/2014 гг., по сравнению с 2005/2006 гг., увеличились: уровень травматизма у 15-летних девочек (2005 г. – 35,3 %, 2013 г. – 39,7 %), доля подростков с избыточной массой тела и ожирением (2005 г. – 9,8 %, 2013 г. – 19,7 %), число школьников, считающих себя «слишком полными» (2005 г. – 10,8 %, 2013 г. – 26,3 %).

Позитивными тенденциями в отношении форм поведения, способствующих здоровью, являются: увеличение количества российских школьников, которые ежедневно употребляют фрукты (2001 г. – 26,8 %, 2013 г. – 35,7 %); уменьшение доли детей, потребляющих безалкогольные сахаросодержащие напитки (2005 г. – 26,2 %, 2013 г. – 10,8 %), проводящих у телевизора два часа в день и более (2005 г. – 73,0 %, 2013 г. – 60,0 %).

В 2013/2014 гг., по сравнению с предыдущим периодом, уменьшается доля российских школьников, которые завтракают каждый учебный день (2005 г. – 61,2 %, 2013 г. – 59,3 %), чистят зубы чаще одного раза в день (1997 г. – 63,7 %, 2013 г. – 57,3 %). Наблюдается значительный рост количества подростков, которые используют ежедневно компьютер в течение двух часов и более (2005 г. – 19,8 %, 2013 г. – 57,7 %).

В отношении форм поведения, сопряженных с риском, прослеживаются следующие позитивные тенденции: с 2005 г. уменьшилось количество школьников, которые курят еженедельно (2005 г. – 14,7 %, 2013 г. – 8,7 %), снизился процент подростков, еженедельно употребляющих алкоголь (2005 г. – 16,7 %, 2013 г. – 6,2 %), сократилось число подростков, имеющих два случая опьянения и более (2005 г. – 20,5 %, 2013 г. – 6,7 %), снизилось количество драк среди школьников (2005 г. – 18,3 %, 2013 г. – 12,7 %).

Таблица 3

Тенденции поведенческих факторов, влияющих на здоровье, в динамике лет среди российских подростков в возрасте 11, 13 и 15 лет

Показатель	Среднее значение (%)						N	χ^2	d	p	$\chi^2_{\text{л.т.}}$ d=1	p	$\chi^2 - \chi^2_{\text{л.т.}}$	Линейная тенденция выявлена
	1993	1997	2001	2005	2009	2013								
Нравится школа	–	19,3	15,5	19,3	24,0	27,5	30 274	306,5	3	<0,001	306,0	<0,001	0,5	2001–2013
Тяжесть школьной нагрузки	–	–	30,8	32,2	31,2	28,0	26 223	25,0	2	<0,001	22,9	<0,001	2,1	2005–2013
Оценивают свое здоровье как плохое	–	–	31,7	26,3	19,7	17,0	26 223	438,7	3	<0,001	429,9	<0,001	8,8	–
Множественные жалобы на здоровье	–	–	31,7	37,0	34,5	32,7	26 223	26,0	2	<0,001	25,8	<0,001	0,2	2005–2013
Удовлетворенность жизнью	–	–	76,3	79,5	82,3	82,2	26 223	70,5	2	<0,001	70,4	<0,001	0,1	2001–2009
Избыточная масса тела	–	–	–	9,8	11,7	19,7	18 122	267,4	2	<0,001	237,2	<0,001	30,2	–
Считают себя слишком полными	–	–	9,3	10,8	15,0	26,3	26 223	816,4	3	<0,001	692,7	<0,001	123,7	–
Травмы, потребовавшие медицинского вмешательства*	–	–	36,3	35,3	39,3	39,7	13 902	17,6	2	<0,001	15,0	<0,001	2,6	2005–2013
Ежедневный завтрак	–	–	68,7	61,2	61,7	59,3	26 223	154,5	3	<0,001	111,8	<0,001	42,7	–
Ежедневное употребление фруктов	–	–	26,8	29,3	33,3	35,7	26 223	135,6	3	<0,001	134,1	<0,001	1,5	2001–2013
Ежедневное употребление безалкогольных напитков	–	–	21,7	26,2	23,0	10,8	26 223	433,7	2	<0,001	390,0	<0,001	43,7	–
Гигиена полости рта	38,3	63,7	61,3	60,7	57,3	54,3	34 333	107,4	4	<0,001	101,1	<0,001	6,3	1997–2013
Проводят перед экраном ТВ два часа в день и более	–	–	–	73,0	67,0	60,0	18 122	234,7	2	<0,001	234,3	<0,001	0,4	2005–2013
Проводят перед экраном компьютера два часа в день и более	–	–	–	19,8	51,8	57,7	18 122	2324,1	2	<0,001	2063,6	<0,001	260,5	–
Еженедельное курение	10,1	11,4	12,4	14,7	9,2	8,7	34 333	61,2 145,4	3 2	<0,001 <0,001	58,9 123,1	<0,001 <0,001	2,3 22,3	1993–2005– 2005–2013
Еженедельное употребление алкоголя	9,8	13,5	14,7	16,7	8,3	6,2	34 333	106,5 396,9	3 2	<0,001 <0,001	102,1 363,2	<0,001 <0,001	4,3 33,7	1993–2005– 2005–2013
Случаи опьянения	8,0	13,3	19,3	20,5	13,3	6,7	34 333	376,4 467,7	3 2	<0,001 <0,001	345,2 467,5	<0,001 <0,001	31,2 0,2	1993–2005– 2005–2013
Участие в драках	–	–	18,3	18,3	15,2	12,7	26 223	75,2	2	<0,001	74,9	<0,001	0,3	2005–2013
Становились жертвами издевательств в школе	–	–	17,7	16,3	17,8	18,8	26 223	13,8	2	<0,001	13,7	<0,001	0,1	2005–2013
Участвовали в издевательствах над другими детьми*	–	–	11,3	13,0	13,0	13,3	13 902	8,6	3	0,03	6,1	0,013	2,5	2001–2013

Примечание: * – данные приводятся для девочек.

В 2013/2014 гг. можно отметить и ряд негативных тенденций: увеличилось число подростков, подвергшихся издевательствам (2005 г. – 16,3 %, 2013 г. – 18,8 %), и количество девушек, участвующих в издевательствах над другими детьми в школах (2001 г. – 11,3 %, 2013 г. – 13,3 %).

Различия между показателями в РФ и другими странами. Различия в особенностях состояния здоровья и его социальных детерминант наблюдаются между странами. За время проведения исследований HBSC стало возможным отследить развитие особенностей здоровья и образа жизни в контексте политических и экономических перемен. Российские

школьники имеют худшие показатели в отношении здоровья, чем большинство сверстников из других зарубежных стран.

По сравнению со сверстниками из других зарубежных стран российские школьники 11 и 13 лет реже сообщают, что им нравится школа, считают свои школьные успехи хорошими; большинство 11- и 15-летних подростков не считают своих одноклассников добрыми и отзывчивыми и чаще общаются с друзьями по электронным средствам связи (табл. 4).

Российские школьники чаще оценивают свое здоровье как плохое; меньше удовлетворены своей жизнью; у 11- и 15-летних высока распространен-

Положение РФ по отношению к другим странам, принимающим участие в обследовании HBSC

Показатель	Положение РФ по отношению к другим странам, принимающим участие в обследовании	Примечание
Нравится школа	Неблагоприятное	11,13 лет
Высокая самооценка успеваемости	Неблагоприятное	11,13 лет
Одноклассники добрые и отзывчивые	Неблагоприятное	11–15 лет
Общение с помощью ЭСС	Неблагоприятное	11–15 лет
Оценивают свое здоровье как плохое	Неблагоприятное	11–15 лет
Удовлетворенность жизнью	Неблагоприятное	11–15 лет
Травмы, потребовавшие медицинского вмешательства	Неблагоприятное	11,15 лет
Избыточная масса тела	Благоприятное	13,15 лет
Считают себя слишком полными	Благоприятное	11–15 лет
Действия, направленные на снижение веса	Среднее	11–15 лет
Ежедневный завтрак	Среднее	11–15 лет
Ежедневное употребление фруктов	Неблагоприятное	11,13 лет
Ежедневное употребление сладостей	Неблагоприятное	2013 г.; 11,13 лет
Ежедневное употребление сахаросодержащих напитков	Благоприятное	2013 г.; 11,13 лет
Гигиена полости рта	Неблагоприятное	2009–2013 гг.; 11–15 лет
Ежедневная умеренная физическая активность	Неблагоприятное	11 лет
Проводят перед экраном компьютера два часа в день и более	Неблагоприятное	2013 г.; 11–15 лет
Компьютерные игры в течение двух часов в день и более	Неблагоприятное	11 лет
Еженедельное курение	Неблагоприятное	11, 13 лет
Еженедельное употребление алкоголя (пиво, вино, слабоалкогольные напитки)	Неблагоприятное	13 лет
Состояние опьянения два раза и более	Благоприятное	15
Участие в драках	Неблагоприятное	11–15 лет
Становились жертвами издевательств в школе	Неблагоприятное	11–15 лет
Участвовали в издевательствах над другими детьми	Неблагоприятное	11–15 лет

ность серьезного травматизма. Однако меньше по сравнению с иностранными подростками страдают избыточной массой тела и ожирением и реже считают себя «слишком полными» и прибегают к способам снижения веса.

По сравнению с зарубежными сверстниками российские подростки реже употребляют фрукты каждый день (11- и 13-летние), чистят зубы более одного раза в день (11- и 15-летние), имеют достаточную физическую активность (11-летние). Чаше, чем иностранные школьники, употребляют ежедневно сладости (11- и 13-летние), проводят время перед устройствами, оснащенными экраном.

У российских подростков младших возрастов формы поведения, сопряженные с риском, более распространены: они чаще сообщают о еженедельном курении (11- и 13-летние) и употреблении алкоголя (пива, вина, слабоалкогольных напитков) (13-летние). Российские школьники намного агрессивнее своих сверстников из стран Европы и Северной Америки, о чем свидетельствует высокая распространенность драк, буллинга среди российских подростков.

Выводы. Мероприятия, направленные на укрепление здоровья и благополучие юношей и деву-

шек, необходимо разрабатывать, ориентируясь на различные возрастные группы. Следует направить большие усилия по формированию здорового образа жизни на подростков младшей возрастной группы. Наиболее адекватной точкой приложения усилий в реализации этих мер является школа, поскольку в ней возможно объединить знания и умения учителей и медицинского персонала¹ [23, 24].

Наблюдаемые различия свидетельствуют о том, что стратегии по укреплению здоровья и профилактике болезней следует ориентировать отдельно на мальчиков и отдельно на девочек. Многие рискованные формы поведения более распространены среди мальчиков, поэтому профилактические мероприятия следует больше ориентировать на них. Необходимо тщательно отслеживать потенциальное увеличение показателей, связанных с рискованным поведением, среди девочек, которое может возникнуть в результате гендерной конвергенции.

За последнее десятилетие наметились положительные тенденции в распространенности поведенческих факторов риска, однако по сравнению со сверстниками из большинства зарубежных стран российские подростки более негативно воспринимают

¹ Гармонизация европейских и российских подходов к теории и практике оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях. Концепция оценки качества медицинской помощи обучающимся: руководство / под ред. В.Р. Кучмы. – М.: ФГАУ НИЗД Минздрава России, 2016. – 85 с.

школьную среду, чаще оценивают свое здоровье как плохое, меньше удовлетворены своей жизнью, реже употребляют фрукты, меньше уделяют внимания гигиене полости рта, ведут малоподвижный образ жизни. Среди подростков младшей возрастной группы формы поведения, сопряженные с риском (табакокурение, употребление алкоголя, агрессивное поведение), более распространены.

При создании программ по формированию здорового образа жизни следует учитывать возрастные,

гендерные различия, тенденции в отношении поведенческих факторов риска, меняющиеся с течением времени, которые можно объективно оценивать с помощью международного опросника «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей Российской Федерации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 9–14.
2. Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Заболеваемость детей и инвалидность // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 10. – С. 32–35.
3. Гончарова О.В., Соколовская Т.А. Заболеваемость детей 0–14 лет в Российской Федерации: лонгитудинальное и проспективное исследования // Медицинский совет. – 2014. – № 6. – С. 6–8.
4. Оценка качества информации о здоровье детей в России: межрегиональное сравнение и классификация / Ж.В. Гудинова, Г.Н. Жернакова, С.С. Болотова, И.В. Гегечкори // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 3. – С. 77–82.
5. Популяционное здоровье детского населения, риски здоровью и санитарно-эпидемиологическое благополучие обучающихся: проблемы, пути решения, технологии деятельности / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева, И.К. Рапопорт, Е.И. Шубочкина, Н.А. Скоблина, О.Ю. Милушкина // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 10. – С. 990–995.
6. Child health in the European Union / A. Cattaneo, L. Cogoy, A. Macaluso, G. Tamburlini. – Luxemburg: European Commission, 2012. – 134 p.
7. Health complaints among adolescents in Norway: A twenty-year perspective on trends [Электронный ресурс] / T. Potrebny, N. Wiium, A. Haugstvedt, R. Sollesnes, T. Torsheim, B. Wold, F. Thuen. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?doi=10.1371/journal.pone.0210509> (дата обращения: 21.02.2019).
8. Куинджи Н.Н., Зорина И.Г. Опыт применения социально-гигиенического мониторинга в гигиене детей и подростков // Гигиена и санитария. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 53–57.
9. Здоровье-2020: основы европейской политики в поддержку действий всего государства и общества в интересах здоровья и благополучия [Электронный ресурс]. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2013. – URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/215433/Health2020-Short-Rus.pdf?ua=1 (дата обращения: 14.04.2019).
10. Милушкина О.Ю. Физическое развитие и образ жизни современных школьников // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 68–71.
11. Образ жизни учащихся специализированных образовательных учреждений / Э.Р. Валеева, Г.Р. Акберова, Д.Ю. Кладов, А.И. Зиятдинов // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 93–95.
12. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» (гармонизация европейских и российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков): монография / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Сухарева, Л.М. Рапопорт [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2014. – 112 с.
13. WHO Regional Office for Europe. Health for the World's Adolescents. A second chance in the second decade. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2012. – 36 p.
14. Кучма В.Р., Соколова С.Б. Поведенческие риски, опасные для здоровья школьников XXI века: монография. – М.: ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, 2017. – 170 с.
15. Quon E.C., McGrath J.J. Community, family, and subjective socioeconomic status: Relative status and adolescent health // Health Psychol. – 2015. – Т. 34, № 6. – P. 591–601.
16. Trends in health complaints from 2002 to 2010 in 34 countries and their association with health behaviours and social context factors at individual and macro-level / V. Ottova-Jordan, O.R. Smith, L. Augustine, I. Gobina, K. Rathmann, T. Torsheim [et al.] // Eur. J. Pub. Health. – 2015. – № 25. – P. 83–89.
17. Kim H.H.S., Chun J. Analyzing multilevel factors underlying adolescent smoking behaviors: the roles of friendship network, family relations, and school environment // Journal of School Health. – 2018. – Vol. 88, № 6. – P. 434–443. DOI: 10.1111/josh.12630
18. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2013/2014 survey [Электронный ресурс]. – World Health Organization. – URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/health-behaviour-in-school-aged-children-hbsc/hbsc-international-reports/growing-up-unequal-hbsc-2016-study-20132014-survey> (дата обращения: 14.04.2019).
19. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58–68.
20. Гржибовский А.М. Анализ порядковых данных // Экология человека. – 2008. – № 8. – С. 56–62.
21. Adolescence and the social determinants of health / R.M. Viner, E.M. Ozer, S. Denny, M. Marmot, M. Resnick, A. Fatasi [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 9826, № 379. – P. 1641–1652.
22. Love and Dating Patterns for Same-and Both-Gender Attracted Adolescents Across Europe / A. Kølto, H. Young, L. Burke, N. Moreau, A. Cosma, J. Magnusson [et al.] // Journal of Research on Adolescence. – 2018. – Vol. 28. – P. 772–778. DOI: 10.1111/jora.12394

23. Eccles J.S., Roeser R.W. Schools as developmental contexts during adolescence // J. Res. Adolesc. – 2011. – Т. 21, № 1. – P. 225–241.

24. Education system stratification and health complaints among school-aged children / B. Högberg, M. Strandh, S. Petersen, K. Johansson // Social Science & Medicine. – 2018. – Vol. 220. – P. 159–166. DOI: 10.1016/j.socscimed.2018.11.007

Кучма В.Р., Соколова С.Б. Основные тренды поведенческих рисков, опасных для здоровья // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.01

UDC 613.956

DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.01.eng

Read
online



BASIC TRENDS IN BEHAVIORAL HEALTH RISKS

V.R. Kuchma, S.B. Sokolova

National Medical Research Center for Children's Health, 1 Bldg., 2 Lomonosov Avenue, Moscow, 119991, Russian Federation

A scope of research entitled Health Behavior in School-Aged Children [HBSC] allowed to obtain data for further analysis and systematization; there were some basic trends in behavioral risks revealed as a result which were hazardous for health of schoolchildren in Russia aged 11, 13, and 15. We applied data taken from reports on international HBSC research conducted in 1993, 1997, 2001, 2005, 2009, and 2013. All the data were statistically processed with non-parametric analysis. We compared risk factors prevalence among children aged 11, 13, and 15; among boys and girls; over time dynamics; factors revealed in different countries. We detected both age and gender peculiarities in behavioral factors that influenced health; there were also discrepancies in their prevalence taken in dynamics over years and differences between children of the same age living in Russia and abroad. A lot of risky behavioral patterns are more widely spread among boys. Since 1993 there has been a growth in parameters related to risky behaviors among girls in Russia. Over the last ten years there have been positive trends in behavioral risk factors prevalence. However, when compared with their foreign counterparts, Russian teenagers perceive their school environment more negatively; they more frequently tend to estimate their health as "being bad"; they are less satisfied with their lives; they less frequently consume fruit and pay less attention to oral cavity hygiene; they tend to be physically inactive. Risky behavioral patterns such as smoking, alcohol intake, or aggressive behavior, are more widely spread among younger teenagers. When creating programs aimed at establishing healthy lifestyle, it is necessary to take into account age and gender differences, as well as trends related to behavioral risk factors which change over time and which can be objectively assessed with an international questionnaire entitled Health Behavior in School-Aged Children.

Key words: children and teenagers hygiene, behavioral risk, non-parametric analysis, time dynamics, gender difference, healthy lifestyle, international questionnaire.

References

1. Baranov A.A. Sostoyanie zdorov'ya detei Rossiiskoi Federatsii [Children health in the Russian Federation]. *Pediatrics zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2012, vol. 91, no. 3, pp. 9–14 (in Russian).
2. Al'bitskii V.Yu. Zaboлеваemost' detei i invalidnost' [Incidence and disability among children]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*, 2014, no. 10, pp. 32–35 (in Russian).
3. Goncharova O.V., Sokolovskaya T.A. Morbidity among children aged 0–14 years in the Russian Federation: longitudinal and prospective studies. *Meditsinskii sovet*, 2014, no. 6, pp. 6–8 (in Russian).
4. Gudinova Zh.V., Zhernakova G.N., Bolotova S.S., Gegechkori I.V. Assessment of the quality of information on the health of children in Russia: interregional comparisons and classification. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 3, pp. 77–82 (in Russian).

© Kuchma V.R., Sokolova S.B., 2019

Vladislav R. Kuchma – Corresponding Member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director responsible for research, Head of the Scientific Research Institute for Children Health Protection and Hygiene "National Medical Research Center for Children Health" of the Russian Federation Public Healthcare Ministry (e-mail: info@niigd.ru; tel.: +7 (495) 917-48-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1410-5546>).

Svetlana B. Sokolova – Candidate of Medical Sciences, Leading researcher (e-mail: s-s-b@mail.ru; tel.: +7(495) 917-48-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-4577>).

5. Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Rapoport I.K., Shubochkina E.I., Skoblina N.A., Milushkina O.Yu. Population health of children, risks to health and sanitary and epidemiological wellbeing of students: problems, ways of solution and technology of the activity. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 10, pp. 990–995 (in Russian).
6. Cattaneo A., Cogoy L., Macaluso A., Tamburlini G. Child health in the European Union. Luxemburg, European Commission Publ., 2012, 134 p.
7. Potrebny T., Wiium N., Haugstvedt A., Sollesnes R., Torsheim T., Wold B., Thuen, F. Health complaints among adolescents in Norway: A twenty-year perspective on trends. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210509> (21.02.2019).
8. Kuindzhi N.N., Zorina I.G. Experience of application of social hygienic monitoring in hygiene of children and adolescents and the lessons resulting from it. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 4, pp. 53–57 (in Russian).
9. Health 2020: a European policy framework supporting action across government and society for health and well-being. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2013. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/199536/Health2020-Short.pdf?ua=1 (14.04.2019).
10. Milushkina O.Yu. Physical Development and Lifestyle of Today's Schoolchildren. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2013, no. 3, pp. 68–71 (in Russian).
11. Valeeva E.R., Akberova G.R., Kladov D.Yu., Ziyatdinov A.I. Lifestyle of the students of specialized educational institutions and lyceum. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 4, pp. 93–95 (in Russian).
12. Baranov A.A., Kuchma V.R., Namazova-Baranova L.S., Sukhareva L.M., Rapoport L.M. [et al]. Strategiya «Zdorov'e i razvitie podrostkov Rossii» (garmonizatsiya evropeiskikh i rossiiskikh podkhodov k teorii i praktike okhrany i ukrepleniya zdorov'ya podrostkov): Monografiya ["Health and development of teenagers in Russia (strategy)" (harmonizing European and Russian approaches to theoretical and practical aspects related to protecting and improving teenagers' health): a monograph]. Moscow, Izdatel'stvo «Pediatri» Publ., 2014, 112 p. (in Russian).
13. WHO Regional Office for Europe. Health for the World's Adolescents. A second chance in the second decade. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012, 36 p.
14. Kuchma V.R., Sokolova S.B. Povedencheskie riski, opasnye dlya zdorov'ya shkol'nikov XXI veka [Behavioral health risks for schoolchildren in the 21st century: a monograph]. Moscow, FGAU «NMIC zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii Publ., 2017, 170 p. (in Russian).
15. Quon E.C., McGrath J.J. Community, family, and subjective socioeconomic status: Relative status and adolescent health. *Health Psychol*, 2015, vol. 34, no. 6, pp. 591–601.
16. Ottova-Jordan V., Smith O.R., Augustine L., Gobina I., Rathmann K., Torsheim T. [et al]. Trends in health complaints from 2002 to 2010 in 34 countries and their association with health behaviours and social context factors at individual and macro-level. *Eur. J. Pub. Health*, 2015, no. 25, pp. 83–89.
17. Kim H.H.S., Chun J. Analyzing multilevel factors underlying adolescent smoking behaviors: the roles of friendship network, family relations, and school environment. *Journal of School Health*, 2018, vol. 88, no. 6, pp. 434–443. DOI: 10.1111/josh.12630
18. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2013/2014 survey. World Health Organization. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/health-behaviour-in-school-aged-children-hbsc/hbsc-international-reports/growing-up-unequal-hbsc-2016-study-20132014-survey> (14.04.2019).
19. Grjibovski A.M. Analysis of nominal data (independent observations). *Ekologiya cheloveka*, 2008, no. 6, pp. 58–68 (in Russian).
20. Grjibovski A.M. Analysis of ordinal data. *Ekologiya cheloveka*, 2008, no. 8, pp. 56–62 (in Russian).
21. Viner R.M., Ozer E.M., Denny S., Marmot M., Resnick M., Fatusi A. [et al]. Adolescence and the social determinants of health. *Lancet*, 2012, vol. 9826, no. 379, pp. 1641–1652.
22. Költo A., Young H., Burke L., Moreau N., Cosma A., Magnusson J. [et al]. Love and Dating Patterns for Same-and Both-Gender Attracted Adolescents Across Europe. *Journal of Research on Adolescence*, 2018, vol. 28, pp. 772–778. DOI:10.1111/jora.12394
23. Eccles J.S., Roeser R.W. Schools as developmental contexts during adolescence. *J. Res. Adolesc*, 2011, vol. 21, no. 1, pp. 225–241.
24. Högborg B., Strandh M., Petersenn S., Johansson K. Education system stratification and health complaints among school-aged children. *Social Science & Medicine*, 2018, vol. 220, pp. 159–166. DOI: 10.1016/j.socscimed.2018.11.007

Kuchma V.R., Sokolova S.B. Basic trends in behavioral health risks. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.01.eng

Получена: 07.05.2019

Принята: 30.05.2019

Опубликована: 30.06.2019



НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ МАССОВЫХ МЕЖДУНАРОДНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

А.Ю. Попова¹, Н.В. Зайцева², Г.В. Карпущенко³

¹Российская медицинская академия последиplomного образования, Россия, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

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

³Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Россия, 344019, г. Ростов-на-Дону, 7-я линия, 67

Международные правовые акты, определяющие проведение на территории нашей страны различных массовых международных мероприятий, обязывают Российскую Федерацию обеспечить их безопасность, в том числе санитарно-эпидемиологическое благополучие гостей и участников данных событий. Одной из особенностей проведения массовых международных мероприятий является их высокая временная концентрация, что с гигиенической точки зрения обуславливает кратковременную экспозицию факторов среды обитания на гостей и участников данных событий. На сегодняшний день в нашей стране накоплен огромный опыт обеспечения гигиенической безопасности населения при проведении массовых международных мероприятий.

Целью настоящих научных исследований является определение приоритетных, структурированных по задачам направлений лабораторного и информационно-аналитического обеспечения деятельности органов Роспотребнадзора по решению проблем в области гигиенической безопасности массовых международных мероприятий на различных этапах их подготовки и проведения в зависимости от масштабности и социальной значимости

В настоящей статье определена актуальность разработки модели лабораторного обеспечения химической безопасности массовых международных событий с позиций оценки риска здоровью участников и гостей данных мероприятий на основе внедрения лабораторного контроля биомаркеров. Определены основные принципы государственной политики в сфере обеспечения гигиенической безопасности, причины формирования угроз и рисков здоровью населения во время проведения массовых международных мероприятий. В результате осуществления настоящего исследования выявлено целесообразное решение внедрения системы биоконтроля маркерных показателей воздействия тех или иных химических веществ на персонал, задействованный при подготовке к проведению массовых международных мероприятий.

Ключевые слова: международное мероприятие, массовое мероприятие, гигиеническая безопасность, лабораторное обеспечение, информационно-аналитическое обеспечение, санитарно-эпидемиологическое благополучие, государственное регулирование, безопасная среда обитания.

В силу положений части 4 статьи 15 Конституции Российской Федерации общепризнанные принципы и нормы международного права и международные договоры Российской Федерации являются составной частью ее правовой системы. Если международным договором Российской Федерации установлены иные правила, чем предусмотренные законом, то применяются правила международного договора.

Международные правовые акты, определяющие проведение на территории нашей страны различных

массовых международных мероприятий, обязывают Российскую Федерацию обеспечить их безопасность, в том числе санитарно-эпидемиологическое благополучие гостей и участников данных событий [1, 2].

Общепризнанная практика проведения массовых международных мероприятий¹ свидетельствует о том, что вопросам обеспечения гигиенической безопасности уделяется все большее внимание [1–11].

В настоящее время в нашей стране создана целостная система и накоплен огромный опыт обеспе-

© Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Карпущенко Г.В., 2019

Попова Анна Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой организации санитарно-эпидемиологической службы (e-mail: tmaro@tmaro.ru; тел.: 8 (499) 458-95-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5307>).

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

Карпущенко Гарри Викторович – кандидат медицинских наук, главный врач (e-mail: k_gv@donses.ru; тел.: 8 (863) 251-04-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>).

¹Глобальные массовые мероприятия: их значения и возможности для обеспечения безопасности здоровья в мире: доклад ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2011. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/25910/1/B130-17-ru.pdf> (дата обращения: 12.03.2019).

чения гигиенической безопасности населения, в том числе и при проведении массовых международных мероприятий [4, 5, 12–15]. Гигиеническая безопасность определяется степенью готовности органов государственной власти к предотвращению угроз и рисков химического и физического воздействия, связанных с событием массового международного характера¹ [16–19].

Основными принципами государственной политики в сфере обеспечения гигиенической безопасности являются:

- право человека на безопасную среду обитания;
- отсутствие недопустимых рисков для здоровья, связанных с условиями и факторами проведения международного события;
- соблюдение общепринятых норм международного права в сфере обеспечения гигиенической безопасности;
- координированное взаимодействие и взаимная ответственность всех структур, обеспечивающих гигиеническую безопасность проводимого международного мероприятия;
- информирование о рисках органов исполнительной власти и должностных лиц, ответственных за принятие управленческих решений;
- адекватность мер государственного регулирования угроз и рисков в сфере гигиенической безопасности;
- формулировка задач, решение которых позволит определить концептуальные и методические основы лабораторного и информационно-аналитического обеспечения гигиенической безопасности массовых международных мероприятий [1].

Целью настоящих научных исследований является определение приоритетных, структурированных по задачам направлений лабораторного и информационно-аналитического обеспечения деятельности органов Роспотребнадзора по решению проблем в области гигиенической безопасности массовых международных мероприятий на различных этапах их подготовки и проведения в зависимости от масштабности и социальной значимости.

Химический и физический аспекты гигиенической безопасности в комплексе формируют целостную систему, но научный интерес представляет их обособленное изучение.

В соответствии с Указом Президента РФ № 202 от 09.05.2017 г.² в субъектах Российской Федерации, на территориях которых проводились мероприятия Чемпионата мира по футболу FIFA-2018, приоста-

навливалась деятельность опасных производств и организаций, в которых используются химические и токсичные вещества.

Накопленный опыт в области обеспечения химической безопасности населения, в том числе в период проведения массовых международных мероприятий, позволил скорректировать «Основы государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» (Указ Президента Российской Федерации № 97 от 11 марта 2019 г.)³.

Указанный нормативно-правовой акт в качестве основных угроз определяет:

- распространение и (или) использование химического оружия, совершение террористических актов с применением потенциально опасных химических веществ;
- усиление тенденции к глобализации мировой торговли и сохранение возможности ввоза в Российскую Федерацию потенциально опасных химических веществ и продукции, полученной с их применением;
- использование технологий, не обеспечивающих надлежащую химическую безопасность;
- увеличение количества организаций, осуществляющих производство химической продукции, значительный рост химических отходов, отсутствие эффективных технических решений, касающихся обезвреживания химически опасных отходов и рекультивацию загрязненных территорий;
- аварии на химических объектах в связи с критическим уровнем износа оборудования, усложнением технологических процессов производства и недостаточным уровнем квалификации персонала;
- наличие большого количества выведенных из эксплуатации потенциально опасных химических объектов, технические и технологические ресурсы которых близки к предельным или полностью истощены, а также территорий, загрязненных в результате хозяйственной деятельности;
- разработка и внедрение в производство принципиально новых классов химических веществ, воздействие которых на человека и окружающую среду изучено недостаточно;
- широкое использование химических веществ с высокой токсичностью, накопление в окружающей среде опасных химически стойких соединений.

Ликвидация и минимизация перечисленных угроз в той или иной степени были одной из основных задач в период проведения в Российской Феде-

² Об особенностях применения усиленных мер безопасности в период проведения в Российской Федерации чемпионата мира по футболу FIFA-2018 года и Кубка конфедераций FIFA-2017 года: Указ Президента Российской Федерации № 202 от 09.05.2017 г. [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/cons_doc (дата обращения: 20.05.2019).

³ Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу: Указ Президента Российской Федерации № 97 от 11 марта 2019 года [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72092478/> (дата обращения: 18.04.2019).

рации массовых международных мероприятий, для решения которой необходимо было определить основные причины формирования угроз и рисков здоровью участников и гостей международного события [15].

Из общего массива причин формирования угроз и рисков здоровью населения основными являются:

- деятельность хозяйствующих субъектов 1–4-й категории по риску причинения вреда здоровью в условиях нарушения обязательных требований санитарного законодательства;
- наличие угроз террористического характера;
- высокая плотность населения в условиях ограниченного пространства;
- высокая вероятность возникновения столпотворения и угроза управляемости при появлении химического агента;
- ограничение возможности контроля вследствие неоднородности участников массового международного события;
- ограничение точек доступа к жизненно важным ресурсам;
- нарушение логистических и транспортных схем;
- наличие вблизи места проведения массового международного события экологически дестабилизированных техногенных объектов и объектов окружающей среды.

Для каждой из определенных угроз необходимо было:

- обоснование алгоритма действий и механизмов реализации в сфере многосекторального и многоуровневого взаимодействия органов и организаций Роспотребнадзора с другими органами исполнительной власти, задействованными в организации массового международного мероприятия;
- выполнение комплекса риск-ориентированных контрольно-надзорных мероприятий в отношении объектов 1–4-й категории риска причинения вреда здоровью, по результатам которых следует произвести геопроекторное зонирование территории проведения мероприятия;
- формирование перечня приоритетных факторов риска здоровью, подлежащих обязательному динамическому и (или) оперативному лабораторному контролю на всех этапах проведения массового международного события;
- оптимизировать точки и программы социально-гигиенического мониторинга с учетом численности участников международного события, находящихся в зонах риска воздействия химического фактора;
- провести индикацию опасности и количественную характеристику текущих и прогнозных рисков санитарно-эпидемиологическому благополучию на этапах организации и проведения массового международного события;

– обеспечить информационное сопровождение и функционирование многоуровневой системы информационного обмена.

В разрезе проводимых локально контрольно-надзорных мероприятий практически все из вышеперечисленных задач при организации и проведении на территории Российской Федерации массовых международных событий успешно решались. Свидетельством тому являются высокие оценки со стороны мирового сообщества уровню санитарно-эпидемиологического благополучия проводимых в Российской Федерации массовых международных мероприятий.

Определенные сложности при этом возникали именно с лабораторным обеспечением гигиенической безопасности вследствие отсутствия единых подходов к решению проблем лабораторных исследований, испытаний, проводимых в скрининговом режиме [20].

Одной из особенностей проведения массовых международных мероприятий является их высокая временная концентрация, что с гигиенической точки зрения обуславливает кратковременную экспозицию факторов среды обитания на гостей и участников данных событий. При этом скопление значительного количества людей в ограниченном пространстве резко повышает ответственность по отношению к гигиенической безопасности мест проведения.

В зависимости от масштабности и геополитической значимости международного мероприятия следует определить вероятность угроз здоровью участников и гостей события, связанных с обеспечением лабораторным контролем химического фактора.

Положения статьи 32 Федерального закона № 52-ФЗ от 30.03.1999 г.⁴ обязывают хозяйствующий субъект в целях обеспечения безопасности и (или) безвредности для человека и среды обитания осуществлять производственный контроль, в том числе путем проведения лабораторных исследований и испытаний.

Ретроспективный анализ проблем лабораторного обеспечения гигиенической безопасности, возникавших при проведении в Российской Федерации массовых международных мероприятий, выявил многообразие факторов, негативно влияющих на качество и своевременность лабораторного контроля, снижающие его эффективность и повышающие затраты на его проведение.

Ранжирование проблем, негативно влияющих на лабораторное обеспечение массовых международных мероприятий, позволило определить одним из ведущих факторов недостаточное информационно-аналитическое сопровождение и неструктурированную информационную систему, затрудняющую информационный обмен в горизонтальных направлениях.

⁴ О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон № 52-ФЗ от 30.03.1999 г. [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/cons_doc (дата обращения: 14.05.2019).

Актуальность разработки базовой концепции информационно-аналитического обеспечения лабораторного контроля существенно повышается на фоне возрастающих террористических угроз химического характера и возможных при этом трудностей индикации незаявленных химических веществ в объектах среды обитания.

Лабораторный контроль химического фактора, проводимый в период подготовки и проведения уже прошедших массовых международных мероприятий, показывает низкий процент проб с превышением предельно допустимых концентраций вредных химических веществ. Данный факт может свидетельствовать как о соблюдении организаторами и строителями всех технологических норм при подготовке и проведении международных событий, так и указывать на недостаточность лабораторного обеспечения. К одной из таких проблем следует отнести периодическое отсутствие фактической возможности проведения лабораторного контроля в критические периоды подготовки и проведения мероприятия.

При этом персонал, занятый строительством, ремонтом и подготовкой объектов проведения массового международного мероприятия, находится под воздействием всех присутствующих химических факторов, а временная экспозиция для данного контингента превышает время проведения международного события. В этой связи нам представляется целесообразным внедрение системы биоконтроля маркерных показателей воздействия тех или иных химических веществ на персонал, задействованный

при подготовке к проведению массовых международных мероприятий.

Результаты указанного биомониторинга существенно повысят достоверность оцениваемых рисков для здоровья участников и гостей массового международного события. Методология оценки рисков для здоровья, официально рекомендованная международным научным сообществом и принятая для использования в Российской Федерации предлагает оценивать многофакторный риск как сумму однофакторных рисков [14]. Предлагаемая методика биоконтроля в данном случае полностью обеспечивает решение поставленных задач.

Внедрение предлагаемой системы позволит решить и задачу повышения террористической защищенности объектов проведения от химических угроз, так как выявление биомаркеров воздействия потенциально опасных химических веществ у контингента, осуществляющего подготовку и проведение массового международного события, даст дополнительные возможности соответствующим службам по проведению профилактических мероприятий.

Апробация указанной модели лабораторного контроля возможна на предстоящих в 2020 г. массовых международных мероприятиях, таких как финал Чемпионата Европы по футболу в Санкт-Петербурге, Чемпионат мира по боксу в Екатеринбурге и Уфе и др.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Попова А.Ю., Зайцева Н.В. Научно-методические аспекты оценки риска здоровью при реализации функций и полномочий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2018. – С. 9–14.
2. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Опыт методической поддержки и практической реализации риск-ориентированной модели санитарно-эпидемиологического надзора (2014–2017 гг.) // Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения на уровне субъекта Федерации: материалы науч.-практ. интернет-конф. – Пермь, 2017. – С. 7–15.
3. Попова А.Ю., Ракитский В.Н. Гигиена: история и современность // Российская гигиена – развивая традиции, устремляемся в будущее: материалы XII Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2017. – Т. 1. – С. 6–13.
4. XXVII Всемирная летняя универсиада 2013 года в Казани. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия / под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева. – Тверь: Триада, 2013. – 528 с.
5. XXII Олимпийские зимние игры и XI Паралимпийские зимние игры 2014 года в г. Сочи. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия / Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, Б.П. Кузькин, И.В. Брагина, И.К. Романович [и др.]; под ред. Г.Г. Онищенко, А.Н. Куличенко. – Тверь: Триада, 2015. – 576 с.
6. Оценка внешних и внутренних угроз санитарно-эпидемиологическому благополучию населения в условиях проведения массовых спортивных мероприятий / С.К. Удовиченко, А.В. Топорков, И.Г. Карнаухов, В.А. Сафронов, О.В. Кедрова, В.П. Топорков, В.В. Кутырев // Проблемы особо опасных инфекций. – 2013. – № 2. – С. 26–32.
7. Обеспечение радиационной безопасности и противодействие радиационному терроризму при проведении массовых спортивных мероприятий / И.К. Романович, А.Н. Барковский, Н.В. Титов, Г.Т. Шевченко; под ред. академика РАН Г.Г. Онищенко и профессора А.Ю. Поповой. – СПб.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, С.-Петербургский науч.-исслед. ин-т радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева, 2016. – 364 с.
8. О планировании лабораторных исследований в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия при проведении массовых мероприятий / А.А. Имамов, Л.А. Балабанова, М.А. Замалиева, О.Р. Радченко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 49, № 1. – С. 185–188.
9. Пяташина М.А., Балабанова Л.А. Проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия массовых мероприятий с международным участием в современных условиях // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 1. – С. 90–95.

10. Enock K. E., Jacobs J. The Olympic and Paralympics Games 2012: literature review of the logistical planning Operational challenges for public health // *Public Health*. – 2008. – Vol. 122, № 11. – P. 1229–1238. DOI: 10.1016/j.puhe.2008.04.016.
11. Глобальные массовые мероприятия: их значение и возможности для обеспечения безопасности здоровья в мире: доклад секретариата [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2011. – 8 с. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/25910/1/B130_17-ru.pdf (дата обращения: 23.03.2019).
12. Оценка рисков завоза и распространения опасных инфекционных болезней в период проведения XXIX Всемирной зимней универсиады 2019 года в Красноярске / А.Ю. Попова, С.В. Балахонов, Д.В. Горяев, Г.М. Дмитриева, С.А. Филатова, М.Б. Шаракшанов, В.А. Вишняков, Л.В. Миронова, Ж.Ю. Хунхеева, Е.А. Сидорова [и др.] // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – № 6. – С. 4–11.
13. Health advice for travellers to the FIFA-2018 World Cup in the Russian Federation [Электронный ресурс] // World Health Organization. – URL: http://www.who.int/foodsafety/publications/consumer/en/travellers_en.pdf?ua=1 (дата обращения: 01.02.2019).
14. Практический опыт оценки и управления неинфекционными рисками для здоровья при подготовке массовых спортивных мероприятий (на примере Всемирной универсиады-2013 в Казани и Олимпийских игр-2014 в Сочи) / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, С.А. Вековщина, С.Ю. Балашов // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2015. – Т. 273, № 12. – С. 4–7.
15. Опыт гигиенической оценки и минимизации внешнесредового риска здоровью в период проведения в г. Уфе заседания совета глав государств – членов ШОС и встречи глав государств и правительств БРИКС / С.В. Клейн, С.Ю. Балашов, Е.Г. Степанов, Н.Х. Давлетнуров // *Анализ риска здоровью*. – 2017. – № 2. – С. 73–87. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.08
16. Россия в формировании международной системы профилактики распространения оружия массового поражения / под ред. А.Д. Богатурова. – М.: КомКнига Москва, 2008. – 208 с.
17. Воробьев Ю.Л. Национальная безопасность и управление стратегическими рисками в России // *Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования*. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 95–104.
18. Олимпиада-2014 в Сочи: выбор приоритетных показателей и разработка мер по управлению рисками здоровью от воздействия химических веществ / С.А. Вековщина, С.В. Клейн, С.Ю. Балашов, Н.В. Никифорова, В.М. Ухабов // *Здоровье семьи* – 21 век. – 2015. – № 3. – С. 9–25.
19. Enderlein U., Regmi J. Strengthening public health: making the case for mass gatherings // *Public Health Panorama*. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 72–77.
20. Карпущенко Г.В. Методология лабораторного контроля на различных стадиях проведения массовых мероприятий // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – Т. 303, № 6. – С. 15–17.

Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Карпущенко Г.В. Научно-методические аспекты лабораторного обеспечения химической безопасности массовых международных мероприятий // *Анализ риска здоровью*. – 2019. – № 2. – С. 14–20. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.02.

UDC 613, 614, 616.9
DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.02.eng



SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF LABORATORY SUPPORT AIMED AT PROVIDING CHEMICAL SAFETY DURING INTERNATIONAL MASS EVENTS

A.Yu. Popova¹, N.V. Zaitseva², G.V. Karpushchenko³

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation

²Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

³Hygiene and Epidemiology Center in Rostov region, 67 7th line Str., Rostov-on-Don, 344019, Russian Federation

International legal acts that regulate organizing and carrying out various mass events in our country impose an obligation on the RF to provide safety, including sanitary-epidemiologic ones, for their guests and participants. Tight schedules and short time span are peculiarities related to such events and, when it comes to hygienic aspects, it determines short-term exposure of guests and participants to environmental factors. Nowadays in Russia substantial experience has been accumulated in providing hygienic safety for population during international mass events.

Our research goal was to determine priority tasks in laboratory and information-analytical support for Rospotrebnadzor activities aimed at solving issues related hygienic safety of international mass events at various stages in preparation to them and during them depending on their scale and social significance.

This paper focuses on determining a necessity to work out a model for laboratory support aimed at providing chemical safety during international mass events as regards assessing health risks for participants and guests attending such events; the model is to involve implementing laboratory control over biological markers. The authors determine basic principles of

the state policy in the sphere of providing hygienic safety, reasons for threats and health risks occurrence during international mass events. The present research allowed to reveal it was advisory to implement a system for biological control over markers related to impacts exerted by various chemicals on personnel involved into preparation and organization of international mass events.

Key words: international event, mass event, hygienic safety, laboratory support, information and analytical support, sanitary-epidemiologic welfare, state regulation, safe environment.

References

1. Popova A.Yu., Zaitseva N.V. Nauchno-metodicheskie aspekty otsenki riska zdorov'yu pri realizatsii funktsii i polnomochii Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka [Scientific and methodical aspects of health risk analysis when the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Well-being performs its functions and authorities]. *Aktual'nye voprosy analiza riska pri obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya i zashchity prav potrebitel'ei: materialy VIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, Perm, 2018, pp. 9–14 (in Russian).
2. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., May I.V. Opyt metodicheskoi podderzhki i prakticheskoi realizatsii risk-orientirovannoi modeli sanitarno-epidemiologicheskogo nadzora 2014–2017 gg [Experience in providing methodical support and implementation of a risk-oriented model for sanitary-epidemiologic surveillance (2014–2017)]. *Aktualnye voprosy obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchii naseleniya na urovne subieekta Federatsii: materialy nauchno-prakticheskoi internet-konferentsii*, Perm, 2017, pp. 7–15 (in Russian).
3. Popova A.Yu., Rakitskii V.N. Gigiena: istoriya i sovremennost' [Hygiene: history and current situation]. *Rossiiskaya gigiena – razvivaya traditsii, ustremlyayemya v budushchee: materialy XII Vserossiiskogo sieezda gigienistov i sanitarnykh vrachei*, Moscow, 2017, vol. 1, pp. 6–13 (in Russian).
4. XXVII Vsemirnaya letnyaya universiada 2013 goda v Kazani. Obespechenie sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya [XXVII 2013 Summer Universiade in Kazan. Sanitary-epidemiologic welfare provision]. In: G.G. Onishchenko, V.V. Kutyrev eds. Tver', Triada Publ., 2013, 528 p. (in Russian).
5. XXII Olimpiiskie zimnie igry i XI Paralimpiiskie zimnie igry 2014 goda v g. Sochi. Obespechenie sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya [XXII 2014 Winter Olympics and Paralympics in Sochi. Sanitary-epidemiologic welfare provision]. In: G.G. Onishchenko, A.N. Kulichenko eds. Tver', Triada Publ., 2015, 576 p. (in Russian).
6. Udovichenko S.K., Toporkov A.V., Karnaukhov I.G., Safronov V.A., Kedrova O.V., Toporkov V.P., Kutyrev V.V. Evaluation of External and Internal Threats to Sanitary-Epidemiological Welfare of the Population in the Context of Mass Sporting Events. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2013, no. 2, pp. 26–32 (in Russian).
7. Romanovich I.K., Barkovskii A.N., Titov N.V., Shevchenko G.T. Obespechenie radiatsionnoi bezopasnosti i protivodeistvie radiatsionnomu terrorizmu pri provedenii massovykh sportivnykh meropriyatii [Radiation safety provision and control of radiation terrorism during mass sport events]. In: G.G. Onishchenko, A.Yu. Popova eds. St. Petersburg, Federalnaia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka Sankt-Peterburgskii nauchno-issledovatel'skii institut radiatsionnoi gigieny im prof. P. V. Ramzaeva Publ., 2016, 364 p. (in Russian).
8. Imamov A.A., Balabanova L.A., Zamalieva M.A., Radchenko O.R. On planning of laboratory researches for ensuring sanitary and epidemiologic wellbeing during carrying out mass actions. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 2015, vol. 49, no. 1, pp. 185–188 (in Russian).
9. Patyashina M.A., Balabanova L.A. Current problems of surveying sanitary and epidemiological well-being at public events with international participation. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2015, vol. 96, no. 1, pp. 90–95 (in Russian).
10. Enock K. E., Jacobs J. The Olympic and Paralympics Games 2012: literature review of the logistical planning Operational challenges for public health. *Public Health*, 2008, vol. 122, no. 11, pp. 1229–1238. DOI: 10.1016/j.puhe.2008.04.016.
11. Globalnye massovye meropriyatia ikh znachenie i vozmozhnosti dlia obespecheniya bezopasnosti zdorovia v mire doklad sekretariata [Global mass events: their significance and opportunities to provide health safety worldwide: The WHO Secretariat Report]. *World Health Organization*, 2011, 8 p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/25910/1/B130_17-ru.pdf (23.03.2019) (in Russian).
12. Popova A.Yu., Balakhonov S.V., Goriaev D.V., Dmitrieva G.M., Filatova S.A., Sharakshanov M.B., Vishniakov V.A., Mironova L.V., Zh.Yu. KHunkheeva, Sidorova E.A. [et al]. Estimation of risks of importations and distribution of dangerous infectious diseases during the xxix winter Universiade 2019 in Krasnoyarsk. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 6, pp. 4–11 (in Russian).

© Popova A.Yu., Zaitseva N.V., Karpushchenko G.V., 2019

Anna Yu. Popova – DSc (Med), professor, Head of Department of organization of sanitary and epidemiological service (e-mail: rmapo@rmapo.ru, tel.: 8 (499) 458-95-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5307>).

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

Garri V. Karpushchenko – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician (e-mail: master@donses.ru, tel.: +7 (863) 251-04-92; <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>).

13. Health advice for travellers to the 2018 FIFA World Cup in the Russian Federation. *World Health Organization*. Available at: http://www.who.int/foodsafety/publications/consumer/en/travellers_en.pdf?ua=1 (01.02.2019).

14. Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Vekovshina S.A., Balashov S.Yu. Practical experience in the assessment and management of non-infectious health risks during the preparation of the mass sports events (using the example of the 2013 Summer Universiade in Kazan and the 2014 Winter Olympics in Sochi). *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, vol. 273, no. 12, pp. 4–7 (in Russian).

15. Kleyn S.V., Balashov S.Yu., Stepanov E.G., Davleturov N.Kh. Trial hygienic assessment and minimizing environmental health risks during leaders council meeting of shanghai cooperation organization countries and meeting of leaders and government heads of BRICS countries held in Ufa. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 2, pp. 73–87. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.08.eng

16. Rossiya v formirovanii mezhdunarodnoi sistemy profilaktiki rasprostraneniya oruzhiya massovogo porazheniya [Russia in creating an international system aimed at preventing spread of weapons of mass destruction]. In: A.D. Bogaturov ed. Moscow, KomKniga Moskva Publ., 2008, 208 p. (in Russian).

17. Vorob'ev Yu.L. Natsional'naya bezopasnost' i upravlenie strategicheskimi riskami v Rossii [National security and strategic risks management in Russia]. *Strategiya grazhdanskoi zashchity: problemy i issledovaniya*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 95–104 (in Russian).

18. Vekovshina S.A., Kleyn S.V., Balashov S.Yu., Nikiforova N.V., Ukhov V.M. Olympic games 2014 in Sochi: selection of priority indicators and measures of management of health risk caused by chemicals. *Zdorov'e sem'i – 21 vek*, 2015, no. 3, pp. 9–25 (in Russian).

19. Enderlein U., Regmi J. Strengthening public health: making the case for mass gatherings. *Public Health Panorama*, 2018, vol. 4, no. 1, pp. 72–77.

20. Karpushchenko G.V. Methodology of laboratory control on different stages of mass events. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 303, no. 6, pp. 15–17 (in Russian).

Popova A.Yu., Zaitseva N.V., Karpushchenko G.V. Scientific and methodological aspects of laboratory support aimed at providing chemical safety during international mass events. Health Risk Analysis, 2019, no. 2, pp. 14–20. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.02.eng

Получена: 23.05.2019

Принята: 29.05.2019

Опубликована: 30.06.2019

УДК 614.7
DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.03

Читать
онлайн



МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СРЕДНЕСРОЧНОМУ ПЛАНИРОВАНИЮ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕР ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКОМ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ В МУНИЦИПАЛЬНОМ ОБРАЗОВАНИИ (НА ПРИМЕРЕ ПРОМЫШЛЕННО РАЗВИТОГО ГОРОДА)

Ю.Я. Бармин¹, В.Б. Гурвич², С.В. Кузьмин³, О.В. Диконская⁴, О.Л. Малых⁴, Т.М. Цепилова², А.А. Шевчик², С.В. Ярушин²

¹Территориальный отдел управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, Россия, 622036, Нижний Тагил, ул. Октябрьской революции, 86

²Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Россия, 620014, Екатеринбург, ул. Попова, 30

³Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, 127994, Москва, Вадковский переулок, 18, стр. 5 и 7

⁴Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, Россия, 620078, Екатеринбург, пер. Отдельный, 3

В Свердловской области создана и успешно реализуется система мер по управлению рисками для здоровья населения от влияния факторов среды обитания, установленных на основе результатов социально-гигиенического мониторинга. Ежегодно на основе системного анализа и оценки риска обосновываются приоритетные задачи и меры для субъектов управления по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия и управлению рисками для здоровья населения.

Система управления риском для здоровья населения в муниципальных образованиях является ключевым компонентом единой региональной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения с учетом характерных особенностей санитарно-эпидемиологической ситуации в муниципальном образовании. Создание и развитие такой системы управления основано на единстве целей, задач и показателей оценки деятельности для всех субъектов управления риском, а также на использовании единой информационно-аналитической базы социально-гигиенического мониторинга, обеспечивающей адекватное управление рисками и угрозами для здоровья населения. В статье представлены методические подходы, основные результаты и опыт научно-практической работы по среднесрочному планированию и оценке эффективности мер по управлению риском для здоровья населения промышленно развитого города Свердловской области. Даны рекомендации и сформулированы задачи, решение которых необходимо для поддержки создания и развития муниципальных систем управления риском для здоровья населения. Показана экономическая и социальная эффективность реализации задач управления и перспективы внедрения экономических инструментов управления риском для здоровья населения по обоснованию и выбору мер, направленных на достижение приемлемого риска для здоровья населения в результате воздействия факторов среды обитания.

Ключевые слова: управление риском для здоровья населения, муниципальное образование, планирование, оценка эффективности, эпидемиологическое благополучие, социально-гигиенический мониторинг, охрана здоровья, Свердловская область.

© Бармин Ю.Я., Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Диконская О.В., Малых О.Л., Цепилова Т.М., Шевчик А.А., Ярушин С.В., 2019

Бармин Юрий Яковлевич – руководитель (e-mail: barma@el.ru; тел.: 8 (3435) 25-45-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-6676>).

Гурвич Владимир Борисович – доктор медицинских наук, научный руководитель (e-mail: gurvich@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6475-7753>).

Кузьмин Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, начальник управления, профессор (e-mail: kuzmin_sv@rospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (499) 973-26-90; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9119-7974>).

Диконская Ольга Викторовна – заместитель руководителя (e-mail: Dikonskaya_OV@66.rospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (343) 374-13-79; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2249-4748>).

Малых Ольга Леонидовна – кандидат медицинских наук, начальник отдела (e-mail: malykh_ol@66.rospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (343) 362-86-15, 8 (902) 2635727; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-627X>).

Цепилова Татьяна Михайловна – младший научный сотрудник (e-mail: zaikinatm@inbox.ru; тел.: 8 (343) 312-87-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1678-3180>).

Шевчик Анастасия Анатольевна – научный сотрудник (e-mail: shevchik@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 312-87-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-1575>).

Ярушин Сергей Владимирович – заведующий лабораторией (e-mail: sergey@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 312-87-56; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8215-9944>).

Система управления риском для здоровья населения представляет собой многоуровневую, объединяющую различные субъекты управления риском (региональные, муниципальные органы власти, субъекты хозяйственной деятельности, органы государственного надзора и муниципального контроля, население), методы управления риском (предупреждение, снижение, компенсация, передача риска и информирование о рисках) и объекты управления риском (факторы риска, территории, объекты надзора, категории населения) систему, функционирование которой направлено на достижение социально значимого результата – обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия и охрану здоровья населения.

Система управления риском для здоровья населения в муниципальных образованиях является ключевым компонентом единой региональной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения субъекта Российской Федерации, функционирование которой направлено на решение приоритетных региональных проблем с учетом характерных особенностей санитарно-эпидемиологической ситуации в муниципальном образовании. Создание такой системы управления основано на единстве целей, задач и показателей оценки деятельности для всех субъектов управления риском, а также на использовании единой информационно-аналитической базы социально-гигиенического мониторинга, осуществляемого на территории субъекта Российской Федерации. При этом социально-гигиенический мониторинг призван обеспечить адекватное и своевременное управление рисками и угрозами для здоровья населения.

Актуальность создания и развития систем управления риском для здоровья населения в муниципальных образованиях обусловлена необходимостью поиска и применения подходов, методов и технологий, способных обеспечить решение двух взаимосвязанных задач [1], а именно:

- оптимизации бюджетного и программно-целевого среднесрочного планирования деятельности органов местного самоуправления муниципальных образований по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения;

- прогноза экономической эффективности и результативности деятельности органов местного самоуправления муниципальных образований по достижению ключевых социально значимых медико-демографических показателей развития муниципального образования (увеличение ожидаемой продолжительности жизни, естественный прирост населения, снижение уровня смертности всего населения и населения в трудоспособном возрасте, снижение заболеваемости всего населения и заболеваемости детского населения).

Разработке и апробации таких методических подходов была посвящена научно-практическая работа с выполнением комплекса исследований, выполненная в период 2015–2017 гг. Федеральным бюджетным учреждением науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» совместно с Управлением Роспотребнадзора по Свердловской области и Федеральным бюджетным учреждением здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» по заказу администрации одного из промышленно развитых городов Свердловской области в целях улучшения демографической, экологической и санитарно-эпидемиологической ситуации.

Использованы также результаты иных исследований, связанных, прежде всего, с отработкой и внедрением методологии оценки и управления риском для здоровья (включая вопросы оценки, управления, мониторинга и контроля, а также коммуникации риска), и исследований в сфере социальной биологии человека, выполненных под руководством и при участии академика РАН Б.Т. Величковского.

Материалы и методы. Методы планирования и анализа деятельности органов местного самоуправления муниципальных образований по управлению риском для здоровья населения основаны на многокритериальных оценках, характеризующихся комплексом показателей санитарно-эпидемиологического благополучия и состояния здоровья населения. Использованы единые сценарные подходы к планированию и экономические инструменты оценки эффективности и результативности мер по управлению риском для здоровья населения, основанные на методах «затраты – эффективность» и «затраты – выгоды», рекомендуемых МР 5.1.0030-11 «Методические рекомендации к экономической оценке и обоснованию решений в области управления риском для здоровья населения при воздействии факторов среды обитания»¹.

Анализ, оценка, обоснование, прогноз и среднесрочное планирование мер по управлению риском для здоровья населения в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и улучшения медико-демографической ситуации в муниципальном образовании выполнялись в рамках реализации социально-гигиенического мониторинга, осуществляемого на территории субъекта Российской Федерации.

Алгоритм среднесрочного планирования мер по управлению риском для здоровья населения муниципального образования, выполнение которого объединяет взаимосвязанные этапы, представлен на рис. 1.

Этап 1. Анализ медико-демографической ситуации, состояния санитарно-эпидемиологического бла-

¹ МР 5.1.0030-11. Методические рекомендации к экономической оценке и обоснованию решений в области управления риском для здоровья населения при воздействии факторов среды обитания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200088393> (дата обращения: 03.01.2019).

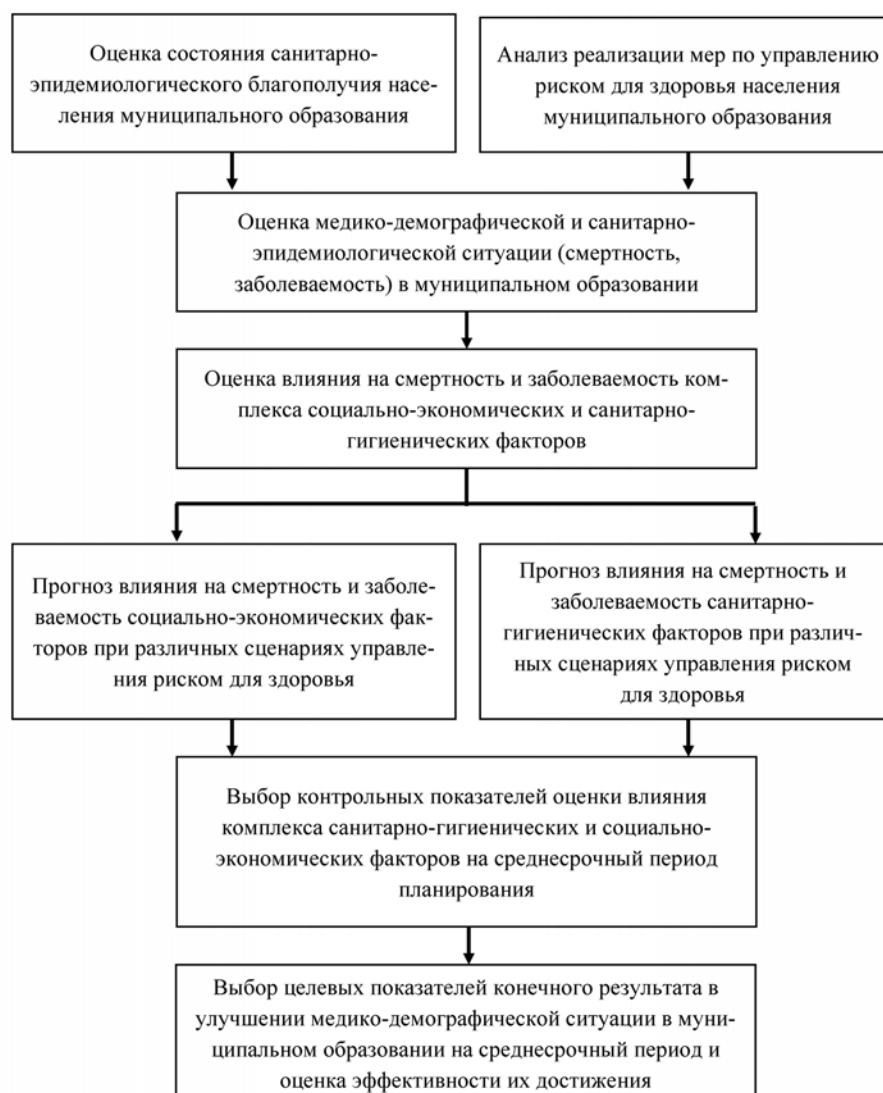


Рис. 1. Схема среднесрочного планирования и оценки эффективности мер по управлению риском для здоровья населения муниципального образования

гополучия и реализации мер по управлению риском для здоровья населения муниципального образования.

Основой информационно-аналитической базы для оценки состояния санитарно-эпидемиологического благополучия населения муниципального образования являются региональные информационные фонды социально-гигиенического мониторинга, ежегодные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения субъекта Российской Федерации», доклады (информационные бюллетени) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения муниципального образования» или санитарно-эпидемиологические паспорта муниципальных образований за рекомендуемый период не менее чем пять лет [2]. В рассматриваемом исследовании анализ санитарно-эпидемиологической обстановки и ее влияния на базовые медико-демографические показатели (ожидаемая продолжительность жизни, смертность, заболеваемость, естественный прирост населения) проведен на осно-

ве данных за период с 2004 по 2014 г. В анализ включены медико-демографические показатели (19 показателей, включая показатели смертности и заболеваемости), социально-экономические показатели (27 показателей), санитарно-гигиенические показатели (29), социально значимые показатели оценки эффективности реализации мер по управлению риском для здоровья (6).

Результатом анализа медико-демографической ситуации и состояния санитарно-эпидемиологического благополучия населения стали общие для всех муниципальных образований субъекта Российской Федерации приоритетные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а также приоритетные проблемы, характерные исключительно для рассматриваемого муниципального образования.

Дополнительной информацией для анализа и определения ситуации в муниципальном образовании являлись результаты оценки эффективности реа-

лизации мер по управлению риском для здоровья населения по базовым социально значимым показателям (смертность, заболеваемость, естественный прирост населения, ожидаемая продолжительность жизни), выполняемой ежегодно в Свердловской области начиная с 2008 г. [1]. Результатом анализа реализации мер по управлению риском для здоровья стали имеющиеся проблемы функционирования и развития системы управления риском для здоровья в муниципальном образовании и сравнительная оценка ее эффективности относительно иных аналогичных по социально-экономическому развитию муниципальных образований субъекта Российской Федерации.

Результаты выполнения первого этапа алгоритма среднесрочного планирования являются основой для осуществления оценки влияния факторов среды обитания на медико-демографические показатели (смертность и заболеваемость) в муниципальном образовании.

Этап 2. Оценка влияния социально-экономических и санитарно-гигиенических факторов на медико-демографические показатели (смертность и заболеваемость) в муниципальном образовании.

В рамках второго этапа алгоритма среднесрочного планирования выполнен анализ динамики изменения показателей смертности населения (общей и в трудоспособном возрасте) и заболеваемости (общей всего населения и детского населения), структуры причин смертности и заболеваемости, а также анализ динамики и причин ежегодного прироста (снижения) этих показателей, за период не менее чем за десять лет [3]. Проведен анализ динамики изменения показателей, характеризующих социально-экономические факторы (показатели социального благополучия, социальной напряженности и промышленно-экономического развития), а также анализ динамики изменения ежегодного прироста (снижения) показателей социально-экономического развития муниципального образования за период не менее чем пять лет.

Выполнен анализ динамики изменения показателей, характеризующих санитарно-гигиенические факторы (показатели качества атмосферного воздуха, почвы, питьевой воды, качества и безопасности продуктов питания, условия воспитания и образования детей, условия труда, инфекционная и паразитарная заболеваемость, травматизм и отравления), а также, насколько это было возможно, показателей, характеризующих факторы образа жизни (табакокурение, потребление алкоголя и наркотиков, физическая активность, иные показатели) [4]. Проведен анализ динамики изменения ежегодного прироста (снижения) этих показателей.

Оценка влияния на смертность и заболеваемость комплекса социально-экономических и санитарно-гигиенических факторов выполнялась преимущественно с использованием методологии оценки риска для здоровья населения и социальной биологии человека² [5–8]. Использованы также статистические, математические методы оценки риска для здоровья, экспертные оценки и иные методы, предусмотренные национальным стандартом РФ ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011 «Менеджмент риска. Методы оценки риска»³.

Результатом оценки влияния социально-экономических и санитарно-гигиенических факторов на медико-демографические показатели (смертность и заболеваемость) в муниципальном образовании стали обоснование и построение статистических и (или) иных количественных или полуквантитативных моделей оценки влияния с возможностью прогноза этого влияния в зависимости от изменения значений показателей, характеризующих социально-экономические и санитарно-гигиенические факторы среды обитания человека [1].

Этап 3. Прогноз влияния социально-экономических и санитарно-гигиенических факторов на показатели смертности и заболеваемости при различных сценариях управления риском для здоровья населения муниципального образования.

При прогнозе влияния факторов среды обитания на показатели состояния здоровья населения было оценено несколько сценариев управления риском для здоровья населения. Рассматривались три сценария: оптимистичный, реалистичный и пессимистичный. Сценарий управления риском для здоровья населения представляет собой комплекс мер, направленных на решение приоритетных проблем медико-демографической ситуации и санитарно-эпидемиологического благополучия населения муниципального образования, скоординированных по месту, времени, финансированию, кадровому, организационному и нормативно-методическому обеспечению их реализации [9]. Период реализации среднесрочного сценария управления риском для здоровья населения не должен быть менее пяти лет.

Среднесрочный прогноз влияния социально-экономических факторов на показатели смертности и заболеваемости населения учитывал как данные прогноза социально-экономического развития муниципального образования по всем показателям, характеризующим социальное благополучие, социальную напряженность и промышленно-экономическое развитие, так и эти же данные в целом по субъекту Российской Федерации, в который входит

² Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 04.01.2019).

³ ГОСТ Р. ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-mek-31010-2011> (дата обращения: 04.01.2019).

муниципальное образование. При формировании сценариев управления риском для здоровья населения в зависимости от изменения социально-экономических факторов использовались результаты и возможности, предоставляемые моделями циклического развития рыночной экономики, в частности для среднесрочной перспективы: модели Китчена и Жюгьяра для формирования оптимистичного, пессимистичного и реалистичного сценариев [10].

Среднесрочный прогноз влияния санитарно-гигиенических факторов на показатели смертности и заболеваемости населения учитывал прогноз изменения показателей, характеризующих качество атмосферного воздуха, почвы, питьевой воды, качество и безопасность продуктов питания, условия воспитания и образования детей, условия труда, инфекционную и паразитарную заболеваемость, травматизм и отравления, а также уровень развития самой системы управления риском для здоровья населения в муниципальном образовании [2]. При формировании оптимистичного, реалистичного и пессимистичного сценариев управления риском в зависимости от изменения санитарно-гигиенических показателей, использовались экспертные оценки специалистов, осуществляющих свою деятельность в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, экологической безопасности и охраны здоровья населения по методу Дельфи и методу индексов риска³.

По результатам выполнения третьего этапа алгоритма среднесрочного планирования выполнен прогноз санитарно-эпидемиологического благополучия и состояния здоровья населения (по показателям смертности и заболеваемости) в зависимости от комплексного (сочетанного) воздействия социально-экономических и санитарно-гигиенических факторов, а также факторов образа жизни.

Этап 4. Формирование среднесрочной программы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и управления риском для здоровья населения муниципального образования.

При формировании среднесрочной программы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и управления риском для здоровья населения муниципального образования рассмотрены все три варианта, основанные на реализации оптимистичного, реалистичного и пессимистичного сценариев управления риском для здоровья. Для обеспечения обоснования и выбора варианта программы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и управления риском для здоровья были обоснованы и установлены контрольные показатели для оценки хода выполнения мероприятий программы и показатели конечного социально значимого

результата для оценки ожидаемого эффекта в снижении влияния комплекса социально-экономических и санитарно-гигиенических факторов для здоровья и улучшения медико-демографической ситуации на среднесрочный период планирования по всем приоритетным проблемам, выявленным на этапе 1 и 2 алгоритма среднесрочного планирования мер по управлению риском для здоровья населения муниципального образования [11].

Формат программы на среднесрочную перспективу до 2020 г. по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия и управлению риском для здоровья населения муниципального образования предусматривал включение следующей информации:

- направление обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в рамках которого выполняется предлагаемое мероприятие;
- задача, которая обеспечивает решение приоритетных проблем санитарно-эпидемиологического благополучия населения и на решение которой направлено предлагаемое мероприятие;
- наименование мероприятия, объем финансирования и источник, сроки и ответственный за его реализацию;
- контрольные показатели и показатели конечного результата, по которым оценивается результат и эффективность выполнения мероприятия, а также ответственный за контроль выполнения этого мероприятия.

Обоснование варианта принятой среднесрочной программы для утверждения и реализации органами местного самоуправления муниципального образования и оценка эффективности ее реализации в промежуточный до 2020 г. период выполнены в соответствии с методическими рекомендациями МР 5.1.0030-11⁴. Были выполнены базовые оценки, характеризующие соотношения «затраты – эффективность» и «затраты – выгоды» для различных сценарных вариантов программы. Оценивался также минимальный объем финансирования программы, необходимый для достижения предусмотренных показателей конечного социально значимого результата с использованием прогноза размера предотвращенного экономического ущерба для здоровья населения (снижение потерь при производстве валового регионального продукта).

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов влияния санитарно-гигиенической обстановки на медико-демографические показатели развития в промышленно развитом городе выполнен с позиции социальной биологии человека, в частности, с учетом значительного влияния социально-экономических факторов (прежде всего покупательной способности населения и материальной мотивации

⁴ Гурвич В.Б. Системный подход к управлению экологически обусловленным риском для здоровья населения на примере предприятий алюминиевой промышленности: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 345 с.

к трудовой деятельности) на формирование и влияние санитарно-гигиенических факторов и, соответственно, кумулятивное их воздействие на состояние здоровья населения напрямую и непосредственно через воздействие санитарно-гигиенических факторов⁴.

Последние пять лет (период с 2010 по 2014 г.) характеризуются стагнацией, а три года – резким ухудшением основных медико-демографических показателей как в целом в Свердловской области, так и в значительно большей степени в рассматриваемом промышленно развитом городе. Так, показатель смертности всего населения в 2014 г. в промышленно развитом городе достиг уровня 15,1 случая на 1000 человек, в Свердловской области этот показатель составил 14,0 случая (рис. 2). С 2012 г. рост показателя смертности в промышленно развитом городе Свердловской области составил более 13,5 %,

значительно превысив аналогичные данные по Свердловской области (почти в два раза).

Рост показателя смертности населения в трудоспособном возрасте составил 14 % и достиг уровня 6,5 случая на 1000 человек, при уровне этого показателя по Свердловской области 6,3 случая (рис. 3).

Резко ухудшился показатель естественного прироста населения. При продолжающемся приросте населения Свердловской области (стабилизация показателя естественного прироста на уровне 0,5 на 1000 человек) продолжал увеличиваться показатель естественной убыли населения промышленно развитого города Свердловской области.

Показатель естественной убыли населения составил в 2014 г. – 1,8 на 1000 человек, в 2012 г. этот показатель составлял 0,0 на 1000 человек⁵.



Рис. 2. Динамика показателя общей смертности населения промышленно развитого города Свердловской области и Свердловской области (на 1000 населения), 2004–2014 гг.



Рис. 3. Динамика показателя смертности населения в трудоспособном возрасте в промышленно развитом городе Свердловской области и Свердловской области (на 1000 населения), 2004–2014 гг.

⁵ Социальная биология человека. Опыт практического использования: учеб.-метод. пособие / Б.Т. Величковский, В.Б. Гурвич, С.В. Ярушин, О.Л. Малых, Е.А. Кузьмина, Т.М. Цепилова, И.И. Оранская. – Екатеринбург: Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, 2017. – 81 с.

Таблица 1

Сравнительная оценка эффективности деятельности по управлению риском для здоровья населения муниципальных образований Свердловской области, 2004–2014 гг.

№ п/п	Муниципальное образование	Суммарный ранг по многокритериальной оценке	Место
1	Муниципальное образование № 1	14	6
2	Муниципальное образование № 2	23	4
3	Муниципальное образование № 3	30	3
4	Муниципальное образование № 4	22	5
5	Муниципальное образование № 5	33	1
6	Муниципальное образование № 6	31	2

Результаты сравнительной оценки эффективности деятельности по управлению риском для здоровья населения промышленно развитого города Свердловской области (в группе сравниваемых муниципальных образований рассматриваемый промышленно развитый город отмечен как муниципальное образование № 1) приведены в табл. 1. Чем больше суммарный ранг по многокритериальной оценке, тем более эффективно и результативно в муниципальном образовании функционирует система управления риском для здоровья населения.

Таким образом, по медико-демографическим показателям муниципальное образование № 1 характеризуется как муниципальное образование с показателями убыли населения и показателями смертности всего населения и населения в трудоспособном возрасте ниже среднего по Свердловской области и практически отсутствием тренда к улучшению этих показателей. Система управления санитарно-эпидемиологическим благополучием и риском для здоровья населения

может быть охарактеризована как неудовлетворительная. Муниципальное образование по показателям экономической эффективности реализации мер по управлению риском для здоровья населения находится на шестом месте среди шести муниципальных образований Свердловской области, отнесенных к сопоставимому уровню по численности населения, экономическому и промышленному развитию⁶.

Результаты оценки влияния (коэффициенты корреляции Спирмена) интегральных показателей, характеризующих группу социально-экономических и группу санитарно-гигиенических показателей, на показатели состояния здоровья населения города за период с 2004 по 2014 г. приведены в табл. 2.

Все полученные данные статистически значимы и характеризуются высоким уровнем влияния как социально-экономических (коэффициенты корреляции Спирмена на уровне от 0,75 до 0,94), так и санитарно-гигиенических⁷ (коэффициенты корреляции Спирмена на уровне от 0,73 до 0,90) факторов

Таблица 2

Парные коэффициенты корреляции Спирмена между показателями, характеризующими социально-экономические и санитарно-гигиенические факторы, и медико-демографическими показателями в промышленно развитом городе, 2004–2014 гг.

Наименование показателя	Кол-во (лет)	Коэффициент корреляции Спирмена	p-значение
<i>Смертность всего населения</i>			
Интегральный показатель, характеризующий социально-экономические факторы	11	0,76	0,007
Интегральный показатель, характеризующий санитарно-гигиенические показатели	11	0,85	0,001
<i>Заболеваемость всего населения</i>			
Интегральный показатель, характеризующий социально-экономические факторы	11	0,77	0,005
Интегральный показатель, характеризующий санитарно-гигиенические показатели	11	0,89	0,000
<i>Смертность населения в трудоспособном возрасте</i>			
Интегральный показатель, характеризующий социально-экономические факторы	11	0,75	0,008
Интегральный показатель, характеризующий санитарно-гигиенические показатели	11	0,73	0,011
<i>Заболеваемость детского населения</i>			
Интегральный показатель, характеризующий социально-экономические факторы	11	0,94	0,000
Интегральный показатель, характеризующий санитарно-гигиенические показатели	11	0,90	0,000

⁶ Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года / утв. распоряжением Правительства РФ № 1662-р от 17 ноября 2008 г. [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_82134/28c7f9e359e8af09d7244d8033c66928fa27e527/ (дата обращения: 04.01.2019).

⁷ 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. – 268 с.

на базовые медико-демографические показатели (смертность всего населения и населения в трудоспособном возрасте и заболеваемость всего населения и детского населения). Построенные однофакторные и многофакторные (на основе интегральных показателей, характеризующих социально-экономическую и санитарно-гигиеническую обстановку) статистические модели использованы для прогнозной оценки эффективности и результативности комплекса планируемых сценарных мероприятий программы, направленной на улучшение медико-демографической и санитарно-эпидемиологической ситуации на территории промышленно развитого города Свердловской области на период до 2020 г., наряду с экспертными оценками по методу Дельфи.

Период для прогноза данных и информации, включенных в анализ, и методы прогноза ориентированы на период с 2015 по 2020 г. Оценка проведена по оптимистичному, реалистичному и пессимистичному сценариям управления риском для здоровья населения. При формировании сценариев управления риском для здоровья населения в качестве базовых выбраны социально-экономические показатели развития промышленно развитого города Свердловской области, оцененные с учетом моделей циклического развития рыночной экономики Свердловской области в среднесрочной перспективе. Модели Китчена и Жюгляра использованы для формирования всех трех сценариев социально-экономического развития муниципального образования. При этом в качестве приоритетных социально-экономических факторов, формирующих состояние здоровья, были приняты по результатам оценки уровня их влияния (в порядке убывания) факторы социальной напряженности, качества и доступности медицинской помощи, экономического развития и социального благоустройства [12].

Приоритетные задачи, решение которых направлено на реализацию основных направлений

обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, определены с учетом экспертных оценок специалистов Свердловской области по методу Дельфи и индексов риска.

Количественная оценка значимости этих приоритетов и предлагаемых вариантов сценариев управления риском для здоровья населения позволила дать прогноз уровня сумм предотвращенного ущерба для здоровья населения в результате их реализации и рекомендуемые объемы необходимого финансирования соответственно [13, 14]. С учетом этих оценок и прогноза выполнен расчет ожидаемых основных социально значимых результатов реализации комплексного плана по управлению риском для здоровья населения в 2018 г. (оценка промежуточных результатов) и в 2020 г. (оценка конечных результатов) по трем рассматриваемым сценариям: оптимистичному, реалистичному и пессимистичному.

Прогнозная оценка необходимого ежегодного объема финансирования комплексного плана по различным сценариям управления риском для здоровья населения и объемы фактического финансирования за 2015 и 2016 г. приведены на рис. 4.

Для оценки вариантов комплексного плана использованы два экономических критерия:

– критерий 1 («необходимости»). Оценка необходимого объема финансирования комплекса мероприятий по различным сценариям управления риском для здоровья населения муниципального образования (оптимистичный, реалистичный, пессимистичный);

– критерий 2 («достаточности»). Оценка структуры финансирования комплекса мероприятий по управлению риском для здоровья населения муниципального образования по приоритетным направлениям и задачам обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Фактически реализованный вариант комплексного плана соответствует пессимистичному

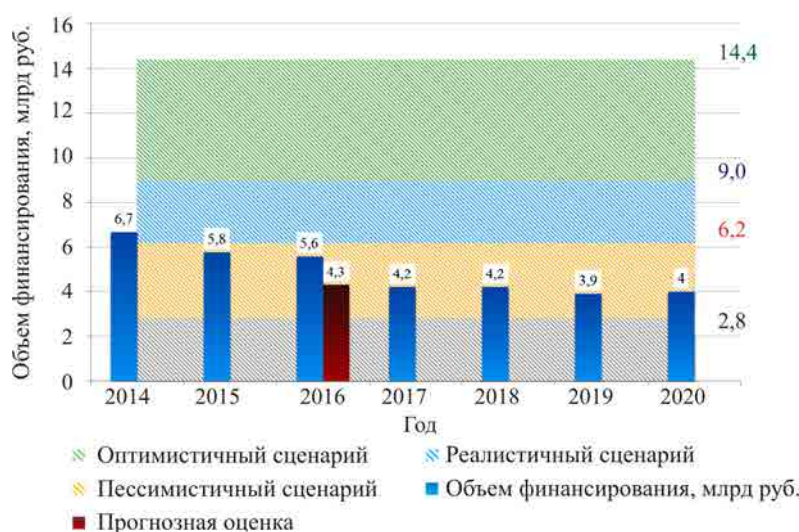


Рис. 4. Прогноз и фактически достигнутый объем финансирования комплексного плана по управлению риском для здоровья населения для промышленно развитого города Свердловской области, 2016

сценарию социально-экономического развития промышленно развитого города Свердловской области с плановым объемом финансированием в диапазоне от 4,3 млрд рублей в 2016 г. до 4,0 млрд рублей в 2020 г. и фактически достигнутым в сумме 5,6 млрд рублей.

Фактические значения социально значимых медико-демографических показателей (за 2015 и 2016 г.) приведены: на рис. 5 – по показателю общей смертности населения, на рис. 6 – смертности населения в трудоспособном возрасте.

Изменение этих показателей наиболее значимо для промышленно развитого города и определяет общую медико-демографическую обстановку и состояние санитарно-эпидемиологического населения в муниципальном образовании [15, 16].

При оптимистичном сценарии управления риском для здоровья населения показатель смертности

всего населения может достигнуть к 2020 г. уровня 11,6 случая на 1000 человек, при реалистичном – 12,3 случая на 1000 человек, при пессимистичном – 14,2 случая на 1000 человек. При этом фактически достигнутый уровень 2016 г. составил 14,9 случая на 1000 человек, и тенденция изменения этого показателя выявила значения хуже пессимистического прогноза.

Аналогичная неблагоприятная тенденция сохраняется и для показателя смертности населения в трудоспособном возрасте. При оптимистичном сценарии управления риском для здоровья уровень смертности населения в трудоспособном возрасте может достигнуть к 2020 г. 4,1 случая на 1000 человек, при реалистичном – 4,6 случая на 1000 человек, при пессимистичном – 6,2 случая на 1000 человек. Фактическое значение этого показателя составило 6,9 случая на 1000 человек.

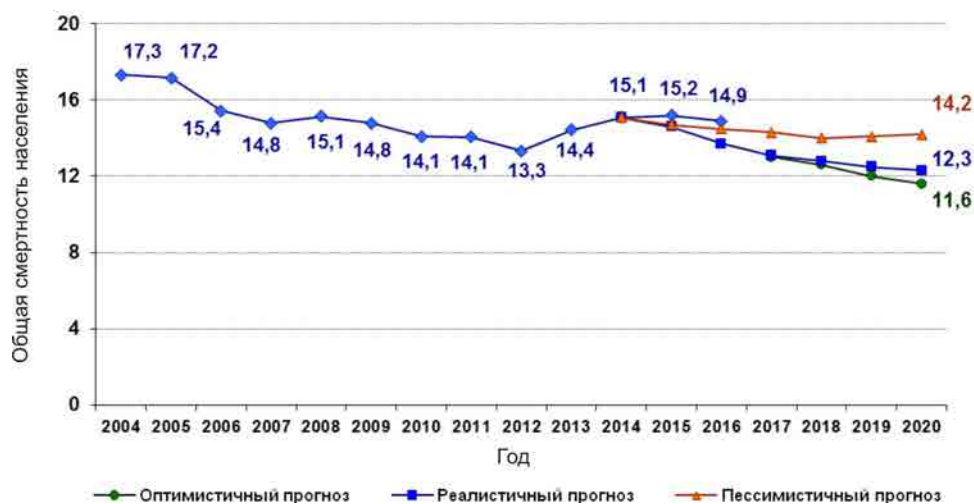


Рис. 5. Динамика прогноза до 2020 г. и фактических значений до 2016 г. показателя общей смертности населения промышленно развитого города Свердловской области (на 1000 населения)

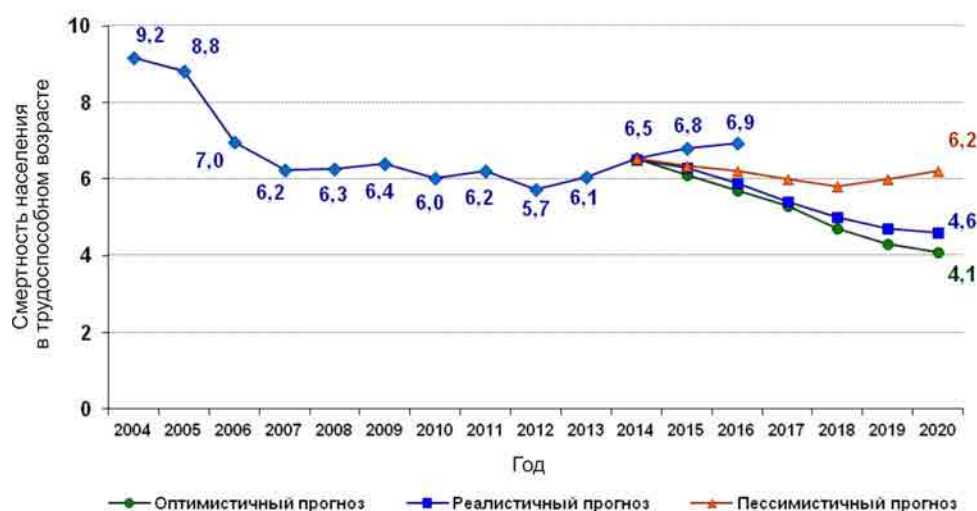


Рис. 6. Динамика прогноза до 2020 г. и фактических значений до 2016 г. показателя смертности населения в трудоспособном возрасте промышленно развитого города Свердловской области (на 1000 населения)

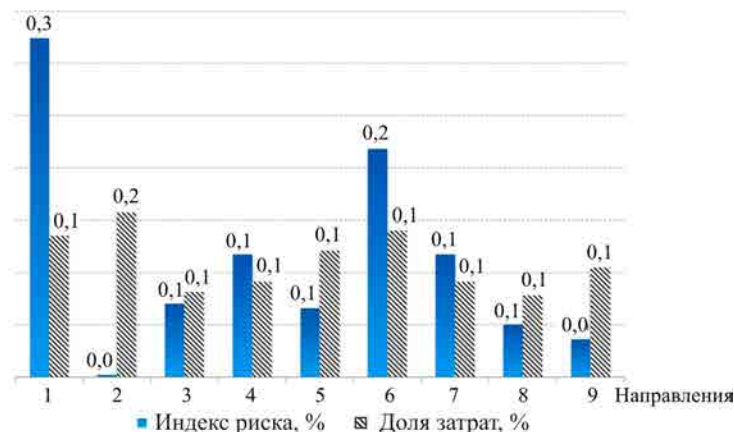


Рис. 7. Рекомендуемые приоритетные по индексу риска направления обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и фактическая доля затрат на их реализацию по комплексному плану управления риском для здоровья населения

Кроме достаточной инертности изменения показателя смертности (невозможность резкого изменения тенденции) на сложившуюся ситуацию существенно влияет приоритетность финансирования ключевых проблем обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия [17–19]. Насколько рекомендуемые приоритеты, основанные на прогнозных оценках изменения влияния факторов среды обитания на состояние здоровья населения, отличаются от фактически реализованных в 2015 и 2016 г., приведено на рис. 7.

Индекс риска по задачам в процентах от всех девяти направлений обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения (в порядке убывания) соответствует приоритетам:

1-й приоритет – неудовлетворительное качество питьевого водоснабжения (индекс риска 32,4 %, фактически доля затрат 13,5 %);

2-й приоритет – высокий уровень заболеваемости работающего населения (индекс риска 21,8 %, фактически доля затрат 14,0 %);

3–4-й приоритеты – некачественное питание населения и высокий уровень травм и отравлений (индекс риска 11,7 %, фактически доля затрат 9,1 %);

5-й приоритет – загрязнение атмосферного воздуха и почвы (индекс риска 7,0 %, фактически доля затрат 5,0 %);

6-й приоритет – факторы риска, связанные с условиями обучения и воспитания детей и подростков (индекс риска 6,6 %, фактически доля затрат 12,1 %);

7-й приоритет – инфекционные и паразитарные заболевания (индекс риска 5,0 %, фактически доля затрат 7,9 %)

8-й приоритет – низкая эффективность системы управления риском для здоровья населения (индекс риска 3,6 %, фактически доля затрат 10,5 %);

9-й приоритет – неблагоприятное влияние физических факторов, прежде всего шума (индекс риска 0,2 %, фактически доля затрат 8,1 %).

Фактическая доля затрат для решения более приоритетных задач вдвое ниже потребности, а для

менее приоритетных – вдвое больше. Имеющиеся значительные финансовые ресурсы используются неэффективно, и планируемые результаты не достигаются.

С учетом полученных результатов и оценок проведена корректировка комплексного плана по управлению риском для здоровья населения муниципального образования, позволяющая начиная с 2018 г. приблизить долю затрат [20] на решение приоритетных задач к рекомендуемым значениям и обеспечить достижение планируемых социально значимых медико-демографических показателей к 2020 г.

Выводы и рекомендации.

1. Методические подходы, алгоритм и процедуры среднесрочного планирования мер по управлению риском для здоровья населения муниципального образования могут быть использованы:

- для создания и развития системы и методов управления риском для здоровья населения как системы поддержки принятия управленческих решений в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения;

- при использовании методов управления риском для здоровья населения, основанных на системном подходе в сферах деятельности по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения с учетом влияния на здоровье факторов социально-экономического развития, санитарно-гигиенических факторов, а также факторов образа жизни;

- при отработке методов и технологий управления риском для здоровья населения, ориентированных на концепцию допустимости (приемлемости) риска, наряду с использованием методологии гигиенического нормирования факторов среды обитания;

- для планирования и выбора сценариев управления риском со смещением акцента от технических требований и возможностей использования социально-экономического потенциала к наличию ресурсов для достижения допустимого (приемлемого) риска для здоровья населения на среднесрочную перспективу;

– при использовании методов экономической оценки, обоснования и выбора возможных сценариев управления риском, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в системах поддержки принятия управленческих решений;

– при развитии системы государственного социально-гигиенического мониторинга на основе реализации подходов и методов управления риском для здоровья населения, обеспечивающей получение и анализ наиболее полной, своевременной и достоверной информации для оценки влияния факторов среды обитания на состояние здоровья населения;

– для повышения эффективности системы управления риском для здоровья населения на основе использования комплекса мер по предотвращению, снижению, передаче и компенсации последствий риска и сценарного подхода к их обоснованию и реализации;

– при реализации мер по повышению информированности о факторах вредного влияния загрязнения среды обитания на здоровье и мерах по управлению рисками как лиц, принимающих решения, так и населения.

2. Основные неопределенности и допущения, характерные для выполнения оценок и прогноза влияния социально-экономических и санитарно-гигиенических факторов на медико-демографические показатели, которые необходимо учитывать при осуществлении среднесрочного планирования мер по управлению риском для здоровья и обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения:

– полнота и достоверность данных о состоянии здоровья (заболеваемость и смертность) населения муниципального образования;

– адекватность ситуации выбранным сценариям социально-экономического развития муниципального образования;

– достоверность используемых моделей прогноза медико-демографической ситуации в муниципальном образовании;

– возможность и потенциал аккумулирования ресурсов различных источников финансирования для решения проблем улучшения медико-демографической ситуации и санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

3. Опыт и результаты разработки и апробации функционирования муниципальной системы управления риском для здоровья населения, отработанные методические и организационные подходы, методики и технологии гибкого среднесрочного планирования и оценки эффективности и результативности среднесрочных программ обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и управления риском для здоровья показали высокий их потенциал для решения задач социально-экономического развития муниципальных образований и могут быть рекомендованы для тиражирования для промышленно развитых городов во всех субъектах Российской Федерации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Интегрированная система управления риском для здоровья населения на региональном и муниципальном уровнях / О.Л. Малых, Н.И. Кочнева, Б.И. Никонов, А.А. Шевчик, Т.М. Цепилова // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 12. – С. 1136–1140.
2. Управление риском для здоровья населения в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения муниципальных образований (опыт Свердловской области) / В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, О.В. Диконская, О.Л. Малых, С.В. Ярушин // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 3. – С. 64–74. DOI: 10.21668/health.risk/2013.3.08
3. Влияние социально-гигиенических факторов на смертность населения трудоспособного возраста (на примере Свердловской области) / Т.М. Дерстуганова, Б.Т. Величковский, В.Б. Гурвич, А.Н. Вараксин, О.Л. Малых, Н.И. Кочнева, С.В. Ярушин // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 9. – С. 12–14.
4. О методических подходах к оценке многофакторных рисков для здоровья населения, подверженного неблагоприятному воздействию среды обитания человека / М.С. Благодарева, А.С. Корнилов, С.В. Ярушин, О.Л. Малых // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 11. – С. 41–45.
5. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин, С.Л. Авалиани, К.А. Буштуева. – М.: Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина, 2002. – 408 с.
6. Оценка риска и экологическая эпидемиология: сб. инструктивно-методических документов / С.В. Кузьмин, Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон, В.Б. Гурвич. – Екатеринбург, 2000. – 204 с.
7. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга / Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин, В.И. Чибураев, Б.И. Никонов [и др.]. – Екатеринбург, 2001. – 244 с.
8. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, И.В. Май [и др.]. – Пермь: Изд-во Пермского национально-исследовательского политехнического университета, 2014. – 738 с.
9. Роль органов и учреждений Роспотребнадзора в системе управления рисками для здоровья населения на региональном уровне / С.В. Кузьмин, О.В. Диконская, В.Б. Гурвич, О.Л. Малых, С.В. Ярушин // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – Т. 223, № 10. – С. 4–6.
10. Дроздова И.В. Теоретические аспекты, проблемы, возможности реализации социально-экономической политики городов моноспециализации в условиях цикличности развития экономики // Актуальные проблемы экономики и управления: сб. статей II Заочной всероссийской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2014. – С. 11–16.

11. Практика и перспективы применения экономических инструментов обоснования и оценки эффективности мер по управлению риском и обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения (на примере Свердловской области) / Е.А. Кузьмина, М.В. Винокурова, В.Г. Газимова, С.А. Бусырев, В.Б. Гурвич, О.Л. Малых, Н.И. Кочнева, Т.М. Заикина, С.В. Ярушин // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2010. – Т. 202, № 1. – С. 20–25.
12. Оценка и управление риском для здоровья населения: сб. информационно-методических документов / С.В. Кузьмин, Е.А. Кузьмина, Б.А. Кацнельсон, С.В. Ярушин, Л.И. Привалова, Т.Д. Дегтярева. – Екатеринбург, 2009. – 488 с.
13. Риски для здоровья населения, проживающего в городах с развитой медной промышленностью / В.Б. Гурвич, А.С. Корнилов, Л.И. Привалова, А.Н. Лаврентьев, С.В. Ярушин // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2016. – № 10. – С. 1–4.
14. Оптимизация деятельности управления органов Роспотребнадзора по Свердловской области / С.В. Кузьмин, В.Б. Гурвич, С.В. Романов, О.В. Диконская, С.В. Ярушин, О.Л. Малых // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 114–119.
15. Онищенко Г.Г. Оценка и управление рисками для здоровья как эффективный инструмент решения задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения российской федерации // *Анализ риска здоровью*. – 2013. – № 1. – С. 4–14. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.01
16. Информационно-аналитическая система оценки рисков здоровью населения в условиях урбанизированных территорий / А.В. Васильев, В.В. Заболотских, И.О. Терещенко, Ю.П. Терещенко // *Экология и промышленность России*. – 2013. – № 12. – С. 29–31.
17. Бобков В.Н. О доктринальных положениях стратегии социального развития России // *Уровень жизни населения регионов России*. – 2008. – № 5. – С. 48–62.
18. Планирование выбора модели для управления рисками здоровью населения в системе Роспотребнадзора / Л.А. Балюкина, А.Л. Гусев, Н.В. Зайцева, П.З. Шур // *Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: сб. статей всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием*. – Пермь, 2009. – С. 230–234.
19. Зайцева Н.В., Голева О.И., Шур П.З. Система показателей оценки экономической эффективности мероприятий по снижению риска для здоровья населения // *Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: материалы II Науч.-практ. конф. с междунар. участием*. – Пермь, 2011. – С. 7–10.
20. Зайцева Н.В., Шур П.З., Голева О.И. Экономическая оценка риска для жизни и здоровья населения региона // *Экономика региона*. – 2012. – № 2. – С. 178–185.

*Методические подходы к среднесрочному планированию и оценке эффективности мер по управлению риском для здоровья населения в муниципальном образовании (на примере промышленно развитого города) / Ю.Я. Бармин, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, О.В. Диконская, О.Л. Малых, Т.М. Цепилова, А.А. Шевчик, С.В. Ярушин // *Анализ риска здоровью*. – 2019. – № 2. – С. 21–34. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.03*

UDC 614.7

DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.03.eng



METHODICAL APPROACHES TO MEDIUM-TERM PLANNING AND ASSESSING HEALTH RISK MANAGEMENT EFFICIENCY IN A MUNICIPAL ENTITY (BY THE EXAMPLE OF AN INDUSTRIALLY DEVELOPED CITY)

Yu.Ya. Barmin¹, V.B. Gurvich², S.V. Kuz'min³, O.L. Malykh⁴, T.M. Tsepilova², A.A. Shevchik², S.V. Yarushin²

¹Administration of the Federal Supervision Service for Consumer's Rights Protection and Human Wellbeing in the Sverdlovsk Region, 86 Oktyabr'skoi revolyutsii Str., Nizhnii Tagil, 622036, Russian Federation

²Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Care in Industrial Workers, 30 Popova Str., Ekaterinburg, 620014, Russian Federation

³Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 18/5 and 7 Vadkovskiy pereulok, Moscow, 127994, Russian Federation

⁴Hygienic and Epidemiological Center in in Sverdlovsk region, 3 Otdel'nyi pereulok, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation

A system of activities aimed at managing health risks caused by environmental factors has been created and successfully implemented in Sverdlovsk region. The system covers risks detected as per social-hygienic monitoring results. Priority tasks and measures that should allow risk management experts to provide sanitary-epidemiologic safety and to manage health risks are annually substantiated basing on systemic analysis and risk assessment.

Health risk management system in municipal entities is a key component in a unified regional system for providing sanitary-epidemiologic welfare and protecting population health taking into account peculiarities related to a sanitary-epidemiologic situation in a specific municipal entity. Such risk management systems should be created and developed basing on unified goals, tasks, and parameters for assessing activities performed by all the participants in risk management processes as well as on applying a unified information and analytical database containing social and hygienic monitoring data as such a database can ensure appropriate management of risks and threats to population health. The paper dwells on methodical approaches, basic results, and scientific and practical experience in medium-term planning and assessing efficiency of activities performed to manage population health risks in an industrially developed city in Sverdlovsk region. The authors also give recommendations and set tasks which are to be solved in order to create and develop municipal systems for managing population health risks.

Key words: population health risk management, municipal entity, planning, efficiency assessment, epidemiologic welfare, social-hygienic monitoring, health protection, Sverdlovsk region.

References

1. Malykh O.L., Kochneva N.I., Nikonov B.I., Shevchik A.A., Tsepilova T.M. Methodological approaches to the assurance of sanitary-epidemiological welfare on the base of the methodology of population's health risk management. *Гигиена и санитария*, 2017, vol. 96, no. 12, pp. 1136–1140 (in Russian).
2. Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Dikonskaya O.V., Malykh O.L., Yarushin S.V. Health risk management to provide health and epidemiological well-being to the population in municipalities (the experience of the Sverdlovsk region). *Materialy vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, Perm, 2013, pp. 521–532 (in Russian).
3. Derstuganova T.M., Velichkovsky B.T., Gurvich V.B., Varaksin A.N., Malykh O.L., Kochneva N.I., Yarushin S.V. The impact of socio-economic factors on mortality rates among the working age population (the experience of the Sverdlovsk region). *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2013, no. 9, pp. 12–14 (in Russian).
4. Blagodareva M.S., Kornilkov A.S., Yarushin S.V., Malykh O.L. On methodological approaches to evaluation of multifactor risk for population exposed to environmental hazards. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2018, no. 11, pp. 41–45 (in Russian).
5. Onishchenko G.G., Novikov S.M., Rakhmanin Yu.A., Avaliani S.L., Bushtueva K.A. Principles of Risk Assessment for Health of the Population with Exposure to Chemical Substances, Polluting the Environment. Moscow, Nauchno-issledovatel'skii institut ekologii cheloveka i gigieny okruzhayushchei sredy im. A.N. Sysina Publ., 2002, 408 p. (in Russian).
6. Kuz'min S.V., Privalova L.I., Katsnel'son B.A., Gurvich V.B. Otsenka riska i ekologicheskaya epidemiologiya: sbornik instruktivno-metodicheskikh dokumentov [Risk assessment and ecological epidemiology: a collection of information and methodical documents]. Yekaterinburg, 2000, 204 p. (in Russian).
7. Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Kuz'min S.V., Chiburayev V.I., Nikonov B.I., Gurvich V.B. Otsenka riska kak instrument sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa [Risk assessment as a tool of social-hygienic monitoring]. Yekaterinburg, 2001, 244 p. (in Russian).
8. Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Mai I.V. [et al.]. Analiz riska zdorov'yu v strategii gosudarstvennogo sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya: monografiya [Health risk analysis within a state strategy for social and economic development: a monograph]. Perm, Perm National Research Polytechnic University Publ., 2014, 738 p. (in Russian).
9. Kuzmin S.V., Dikonskaya O.V., Gurvich V.B., Malykh Olga Leonidovna, Yarushin S.V. The role of Rospotrebnadzor bodies and institutions in the system of health risk management at the regional level. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2011, vol. 223, no. 10, pp. 4–6 (in Russian).
10. Drozdova I.V. Teoreticheskie aspekty, problemy, vozmozhnosti realizatsii sotsial'no-ekonomicheskoi politiki gorodov monospetsializatsii v usloviyakh tsiklichnosti razvitiya ekonomiki [Theoretical aspects, problems, and possibilities for implementing social and economic policy in mono-cities given cyclic development of an economy]. Yekaterinburg, 2014, pp. 11–16 (in Russian).

© Barmin Yu.Ya., Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Malykh O.L., Tsepilova T.M., Shevchik A.A., Yarushin S.V., 2019

Yurii Ya. Barmin – Head (e-mail: barma@el.ru; tel.: +7 (343) 525-45-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-6676>).

Vladimir B. Gurvich – Scientific supervisor, Doctor of Medical Sciences (e-mail: gurvich@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6475-7753>).

Sergei V. Kuz'min – Head of the Board, Doctor of Medical Sciences, Professor (e-mail: kuzmin_sv@rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (499) 973-26-90; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9119-7974>).

Ol'ga L. Malykh – Candidate of Medical Sciences, Head of the department (e-mail: malykh_ol@66.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (343) 362-86-15, +7 (902) 263-57-27; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-627X>).

Tat'yana M. Tsepilova – Junior researcher (e-mail: zaikinatm@inbox.ru; tel.: +7 (343) 312-87-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1678-3180>).

Anastasiya A. Shevchik – Researcher (e-mail: shevchik@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 312-87-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-1575>).

Sergei V. Yarushin – Head of the laboratory (e-mail: sergeyy@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 312-87-56; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8215-9944>).

11. Kuzmina E.A., Vinokurova M.V., Gazimova V.G., Busyrev S.A., Gurchich V.B., Malykh O.L., Kochneva N.I., Zaikina T.M., Yarushin S.V. Practice and perspectives of applying economic instruments of substantiation and evaluation of effectiveness of risk management actions and securing sanitary and epidemiologic welfare of population (on the example of Sverdlovsk region). *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2010, vol. 202, no. 1, pp. 20–25 (in Russian).
12. Kuz'min S.V., Kuz'mina Ye.A., Katsnel'son B.A., Yarushin S.V., Privalova L.I., Degtyareva T.D. Otsenka i upravlenie riskom dlya zdorov'ya naseleniya: sbornik informatsionno-metodicheskikh dokumentov [Population health risk assessment and management: a collection of information and methodical documents]. Yekaterinburg, 2009, 488 p. (in Russian).
13. Gurchich V.B., Kornilkov A.S., Privalova L.I., Lavrent'ev A.N., Yarushin S.V. Health risks for residents of cities with developed copper industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2016, no. 10, pp. 1–4 (in Russian).
14. Kuzmin S.V., Gurchich V.B., Romanov S.V., Dikonskaya O.V., Yarushin S.V., Malykh O.L. The optimization of the activity of organs of Federal Service for Supervision of Consumer Rights protection and Human Welfare in the Sverdlovsk Region. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 94, no. 2, pp. 114–119 (in Russian).
15. Onishchenko G.G. Health risk assessment and management as an effective tool to solve issues to ensure the health and epidemiological well-being of the Russian Federation population. *Health Risk Analysis*, 2013, no. 1, pp. 4–14. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.01.eng
16. Vasil'ev A.V., Zabolotskikh V.V., Tereshchenko I.O., Tereshchenko Yu.P. Information Analysis System for Population Health Risk Assessment under the Conditions of Urban Lands. *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*, 2013, no. 12, pp. 29–31 (in Russian).
17. Bobkov V.N. O doktrinal'nykh polozheniyakh strategii sotsial'nogo razvitiya Rossii [On doctrines in the social development strategy in Russia]. *Uroven' zhizni naseleniya regionov Rossii*, 2008, no. 5, pp. 48–62 (in Russian).
18. Balyukina L.A., Gusev A.L., Zaitseva N.V., Shur P.Z. Planirovanie vybora modeli dlya upravleniya riskami zdorov'yu naseleniya v sisteme Rospotrebnadzora [How to plan on selecting a model for population health risk management within Rospotrebnadzor system]. *Nauchnye osnovy i mediko-profilakticheskie tekhnologii obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya: sbornik statei Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, 2009, pp. 230–234 (in Russian).
19. Zaitseva N.V., Goleva O.I., Shur P.Z. Sistema pokazatelei otsenki ekonomicheskoi effektivnosti meropriyatiy po snizheniyu riska dlya zdorov'ya naseleniya [A system of parameters for assessing economic efficiency of measures aimed at reducing population health risks]. *Gigienicheskie i mediko-profilakticheskie tekhnologii upravleniya riskami zdorov'yu naseleniya v promyshlenno razvitykh regionakh: materialy II nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, Perm, 2011, pp. 7–10 (in Russian).
20. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Goleva O.I. An economic assessment of population health risk in region. *Ekonomika regiona*. 2012, no. 2, pp. 178–185 (in Russian).

Barmin Yu.Ya., Gurchich V.B., Kuz'min S.V., Malykh O.L., Tsepilova T.M., Shevchik A.A., Yarushin S.V. Methodical approaches to medium-term planning and assessing health risk management efficiency in a municipal entity (by the example of an industrially developed city). Health Risk Analysis, 2019, no. 2, pp. 21–34. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.03.eng

Получена: 09.01.2019

Принята: 14.06.2019

Опубликована: 30.06.2019



ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

В.М. Боев, Е.А. Кряжева, Д.Н. Бегун, Е.Л. Борщук, Д.А. Кряжев

Оренбургский государственный медицинский университет, Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

Проблема комбинированного перорального поступления тяжелых металлов с питьевой водой и пищевыми продуктами в организм человека является актуальной. Это связано с контаминацией продуктов, с большой вероятностью миграции металлов в воду и растения из почвы, атмосферного воздуха и т.п. Целью научного исследования явилась гигиеническая оценка комбинированного перорального поступления тяжелых металлов с питьевой водой и продуктами питания с последующей оценкой риска для здоровья населения. В работе проанализированы многолетние данные о структуре, объеме потребления продуктов и проведена оценка экспозиции населения при комбинированном пероральном поступлении тяжелых металлов (ртуть, кадмий, мышьяк, свинец), содержащихся в питьевой воде и продуктах питания. Источник данных – региональный информационный фонд социально-гигиенического мониторинга, Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики. Осуществлен анализ продуктов как регионального происхождения, так и привозных. Установлено, что население области потребляет на 93 кг продуктов питания (на одного человека) больше, чем в среднем по России. Рассчитанные концентрации веществ в продуктах питания и в питьевой воде соответствуют гигиеническим требованиям. Первое ранговое место по вкладу в общее значение экспозиции свинцом, кадмием и мышьяком занимают молочные продукты. Второе и третье места занимают овощи и бахчевые и хлебные продукты соответственно. Первое ранговое место по вкладу в общее значение экспозиции ртутью занимают овощи и бахчевые, второе – хлебные продукты, третье – молочные продукты. Оценка неканцерогенного риска показала, что коэффициенты опасности от содержания тяжелых металлов в продуктах питания и питьевой воде в пределах приемлемого риска. Общий канцерогенный риск (TCR) находится на неприемлемом уровне для населения (1,5E-03). Число дополнительных случаев онкологических заболеваний в регионе при наихудшем сценарии может достигать 557 случаев (в течение 70 лет).

Ключевые слова: продукты питания, питьевая вода, тяжелые металлы, оценка риска здоровью, неканцерогенный риск, онкологические заболевания, комбинированное действие, пероральное поступление.

Проблема качества продуктов питания в последние годы становится все более актуальной в связи с интеграцией Российской Федерации в мировую экономику, увеличением количества экспортных продуктов, развитием сельского хозяйства, освоением современных методов ведения растениеводства и животноводства [1, 2]. Правительством

Российской Федерации утверждены «Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения до 2020 года» (№ 1873-р от 25 октября 2010 г.)¹, в которых определены приоритетные направления политики государства в области обеспечения населения здоровым питанием в соответствии с требованиями

© Боев В.М., Кряжева Е.А., Бегун Д.Н., Борщук Е.Л., Кряжев Д.А., 2019

Боев Виктор Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой общей и коммунальной гигиены (e-mail: k_com.gig@orgma.ru; тел.: 8 (3532) 50-06-06 (доб. 320); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3684-1149>).

Кряжева Елена Александровна – аспирант кафедры общей и коммунальной гигиены (e-mail: kryazheva89@inbox.ru; тел.: 8 (3532) 50-06-06 (доб. 320); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3527-2068>).

Бегун Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (e-mail: doctorbegun@yandex.ru; тел.: 8 (3532) 50-06-06 (доб. 306); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8920-6675>).

Борщук Евгений Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения (e-mail: be@orgma.ru; тел.: 8 (3532) 50-06-06 (доб. 306); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-5908>).

Кряжев Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и коммунальной гигиены кафедры (e-mail: kryazhev.87@inbox.ru; тел.: 8 (3532) 50-06-06 (доб. 320); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4592-3848>).

¹ Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения до 2020 года / утв. распоряжением Правительства Российской Федерации № 1873-р от 25 октября 2010 г. [Электронный ресурс] // Правительство Российской Федерации. – URL: <http://government.ru/docs/29017/> (дата обращения: 05.02.2019).

современной медицинской науки. При этом гигиеническая оценка контаминантов в продуктах питания, оценка приоритетности контаминантов, ранжирование групп продуктов по вкладу в общую экспозицию является, несомненно, важной и актуальной задачей² [3].

Качество и безопасность продуктов питания определяется, в том числе, отсутствием в них чужеродных химических веществ (контаминантов). В связи с широким распространением в окружающей среде тяжелых металлов особенно актуальной и своевременной является задача по гигиенической оценке тяжелых металлов как в продуктах питания, так и в питьевой воде [4–7]. Определение экспозиции от контаминантов в продуктах питания и питьевой воде позволяет не только выявить возможные последствия для здоровья населения, но и косвенно отследить путь миграции исследуемых чужеродных химических веществ в окружающей среде [8–11]. Ранее проведенные исследования по гигиенической оценке тяжелых металлов и микроэлементов в объектах окружающей среды обуславливают концепцию биогеохимических провинций и создают необходимость изучения особенностей и характера межсредовой миграции с учетом региональных особенностей [12–15]. В связи с этим оценка комбинированного поступления тяжелых металлов с продуктами и питьевой водой позволит определить риск здоровью населения от перорального поступления тяжелых металлов и снизить неопределенность [6, 16–19].

Цель исследования – оценка риска для здоровья населения комбинированного перорального поступления тяжелых металлов с питьевой водой и продуктами питания.

Материалы и методы. В научном исследовании изучены данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Оренбургской области по потреблению населением области основных групп пищевых продуктов; данные исследований продуктов питания, за которыми ведется многолетнее наблюдение в рамках социаль-

но-гигиенического мониторинга (2008–2013 гг.); данные государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области» за 2005–2013 гг.³ Всего изучено более 3000 исследований различных групп пищевых продуктов, структура и объем потребления продуктов. Гигиеническая оценка была проведена по содержанию в продуктах тяжелых металлов (кадмий, свинец, ртуть, мышьяк) на соответствие требований ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»⁴. В работе оценивали пищевые продукты как местного производства, так и привозные, а также те продукты, которые были произведены на сельскохозяйственных полях и приусадебных участках Оренбургской области.

Гигиеническая оценка питьевой воды из разводящей сети г. Оренбурга проведена по четырем тяжелым металлам в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения»⁵ (с изменениями на 2 апреля 2018 г.).

Оценка риска здоровью населения от продуктов питания и питьевой воды проведена в соответствии с МУ 2.3.7.2519-09 «Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население»⁶ и Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду»⁷. При ранжировании продуктов питания была рассчитана доля вклада в общее значение экспозиции по каждому исследуемому веществу с определением ранга. Для расчета экспозиции были взяты значения среднеголетнего потребления продуктов и значения медианы и 90-го перцентиля. Расчет канцерогенных рисков проведен по трем исследуемым веществам (кадмий, мышьяк и свинец). Оценка неканцерогенного риска проведена по четырем исследуемым веществам (кадмий, мышьяк и свинец, ртуть).

² Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments. CAC/GL 62-2007. – Rome: World Health Organization, 2007. – 41 p.

³ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области: Государственный доклад (за 2005–2013 гг.) [Электронный ресурс] // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Оренбургской области. – URL: <http://56.rospotrebnadzor.ru/gosdoklady> (дата обращения: 05.12.2018).

⁴ ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции: технический регламент Таможенного союза [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 05.02.2019).

⁵ СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения (с изм. на 2 апреля 2018 года) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901798042> (дата обращения: 23.01.2019).

⁶ МУ 2.3.7.2519-09. Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население [Электронный ресурс]. – URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4799 (дата обращения: 15.01.2019).

⁷ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 15.01.2019).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ Statistica R.10, StatSoftInc MS Office Excel-2010.

Результаты и их обсуждение. Экспозиция тяжелыми металлами на население напрямую зависит от контаминации и количества употребляемых в пищу продуктов питания. При сравнительном анализе удельного потребления (кг/чел.) установлено, что по исследуемым группам продуктов в Оренбургской области населением потребляется в целом большее количество продуктов на 93 кг в год, овощей и бахчевых – на 45 кг, молока и молочных продуктов – на 60 кг, в то время как сахара и кондитерских изделий, фруктов и картофеля население Оренбургской области потребляет меньше (табл. 1).

Все исследуемые группы продуктов по содержанию тяжелых металлов соответствуют гигиеническим требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»⁴.

На следующем этапе исследования был проведен расчет величин медианы и 90-го перцентиля с целью определения экспозиции, так как рассчитанное среднее значение величин может быть завышено или занижено по сравнению с медианным значением

(табл. 2). Стоит отметить, что рассчитанные значения медианы и 90-го перцентиля не превышают требования ТР ТС 021/2011⁴. В группе продуктов «Картофель» тяжелые металлы не обнаружены.

При сравнительной оценке полученных данных с ранее проведенными исследованиями установлено, что в целом контаминация продуктов питания характеризуется общим снижением концентраций тяжелых металлов в исследуемых продуктах. Содержание свинца в продуктах питания снизилось в 1,4–1,6 раза, кадмия в 1,5–2,0 раза, ртути в 2,0–2,5 раза, мышьяка в 2,5–3,0 раза [13].

Установлено, что первое ранговое место по вкладу в общее значение экспозиции свинцом, кадмием и мышьяком занимают молоко и молочные продукты (табл. 3). Второе и третье места по вкладу в общее значение экспозиции свинцом, кадмием и мышьяком занимают овощи и бахчевые и хлебные продукты соответственно. Первое ранговое место по вкладу в общее значение экспозиции ртутью занимают овощи и бахчевые, второе – хлебные продукты, третье – молоко и молочные продукты. Особый интерес представляет тот факт, что свинец, мышьяк и кадмий являются канцерогенными веществами,

Таблица 1

Потребление продуктов питания на душу населения (кг/год)

Группа продуктов	Оренбургская область	Российская Федерация
Хлебные продукты	121,6 ± 5,7	118,8 ± 1,9
Овощи и бахчевые	150 ± 9,6*	105 ± 1,9
Картофель	96,6 ± 6,3*	109,6 ± 2,3
Фрукты и ягоды	53,0 ± 2,3	59,6 ± 1,6
Мясо и мясопродукты	69,3 ± 3,1	65 ± 1,8
Молоко и молочные продукты	307,7 ± 8,5*	247 ± 3,4
Яйца (штук)	310,7 ± 7,6*	269 ± 5,4
Рыба и рыбопродукты	24,2 ± 1,9	24,2 ± 1,1
Сахар и кондитерские изделия	34,3 ± 2,1	39,2 ± 1,4
Масло растительное и другие жиры	18,3 ± 1,6	13,5 ± 1,1

Примечание: * – достоверность различия групп $p < 0,05$.

Таблица 2

Концентрации контаминантов в продуктах питания для расчета экспозиции (мг/кг, $M \pm m$)

Группа продуктов		Свинец	Мышьяк	Кадмий	Ртуть
Хлебные продукты	med	0,01 ± 0,0012	0,01 ± 0,0012	0,01 ± 0,0011	0,005 ± 0,0001
	90 %	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,0011	0,014 ± 0,0001	0,005 ± 0,0001
Овощи и бахчевые	med	0,01 ± 0,0013	0,01 ± 0,0019	0,01 ± 0,0001	0,005 ± 0,0001
	90 %	0,01 ± 0,0017	0,01 ± 0,0018	0,01 ± 0,0001	0,005 ± 0,0001
Фрукты и ягоды	med	0,01 ± 0,0011	0,01 ± 0,0011	0,01 ± 0,001	0,005 ± 0,0001
	90 %	0,01 ± 0,0012	0,01 ± 0,0014	0,01 ± 0,0011	0,005 ± 0,0001
Мясо и мясопродукты	med	0	0	0	0
	90 %	0,01 ± 0,0013	0,01 ± 0,0013	0,01 ± 0,0001	0,005 ± 0,0001
Молоко и молочные продукты	med	0,01 ± 0,0012	0,01 ± 0,0012	0,01 ± 0,0001	0,001 ± 0,0001
	90 %	0,01 ± 0,0011	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,0001	0,005 ± 0,0001
Рыба и рыбопродукты	med	0,01 ± 0,0011	0,024 ± 0,001	0	0,012 ± 0,001
	90 %	0,07 ± 0,0018	0,256 ± 0,01	0,022 ± 0,0001	0,05 ± 0,001
Сахар и кондитерские изделия	med	0,01 ± 0,0018	0,005 ± 0,0001	0,01 ± 0,0001	0,001 ± 0,0001
	90 %	0,01 ± 0,0018	0,01 ± 0,0014	0,01 ± 0,0001	0,005 ± 0,0001
Масло растительное и другие жиры	med	0	0	0	0
	90 %	0,01 ± 0,0015	0	0	0

Таблица 3

Ранжирование продуктов по вкладу в общее значение экспозиции, % (ранг)

Продукт	Свинец	Мышьяк	Кадмий	Ртуть
Хлебные продукты	17,6 (3)	17,2 (3)	18,2 (3)	27,0 (2)
Овощи и бахчевые	21,7 (2)	21,2 (2)	22,5 (2)	33,3 (1)
Фрукты и ягоды	7,7 (4)	7,5 (5)	8,0 (4)	11,7 (5)
Мясо и мясопродукты	0	0	0	0
Молоко и молочные продукты	44,5 (1)	43,5 (1)	46,2 (1)	13,6 (3)
Рыба и рыбопродукты	3,5 (6)	8,2 (4)	0	12,9 (4)
Сахар и кондитерские изделия	5,0 (5)	2,4 (6)	5,1 (5)	1,5 (6)

и продукты, обуславливающие основной вклад в общую экспозицию, занимают одни и те же ранговые места. При оценке исследуемых групп продуктов было установлено, что именно хлебные продукты, овощи и бахчевые, мясо, молоко и молочные продукты являются в большей своей части продуктами местного происхождения, выращенными на полях Оренбургской области. Ранжирование продуктов по вкладу в общее значение экспозиции проводили по значению медианы (табл. 3).

Установлено, что более 70 % вклада, создаваемого контаминацией пищевых продуктов свинцом, кадмием, ртутью и мышьяком, определяется потреблением продуктов местного производства.

Особый интерес представляет изучение групп продуктов, которые обуславливают основной вклад в экспозицию. Для углубленного изучения хлебные продукты были разделены на следующие группы: «Хлеб», «Мучные кондитерские изделия», «Макаронные изделия», «Мука», «Крупы» и «Прочее». Самая низкая концентрация свинца ($0,004 \pm 0,0002$ мг/кг; $p \leq 0,05$), мышьяка ($0,004 \pm 0,0001$ мг/кг; $p \leq 0,05$), кадмия ($0,004 \pm 0,0003$ мг/кг; $p \leq 0,05$) и ртути ($0,001 \pm 0,0001$ мг/кг; $p \leq 0,05$) отмечается в группе «Макаронные изделия». Самые высокие концентрации свинца установлены для групп «Мука» ($0,009 \pm 0,0006$ мг/кг; $p \leq 0,05$) и «Крупы» ($0,008 \pm 0,0003$ мг/кг; $p \leq 0,05$). Самые высокие концентрации мышьяка характерны для «Муки» ($0,008 \pm 0,0007$ мг/кг; $p \leq 0,05$). Наиболее высокие концентрации кадмия установлены в «Муке» ($0,009 \pm 0,0006$ мг/кг; $p \leq 0,05$) и «Крупы» ($0,009 \pm 0,0005$ мг/кг; $p \leq 0,05$). Наиболее высокая концентрация ртути установлена в группе продуктов «Хлеб» ($0,004 \pm 0,0003$ мг/кг; $p \leq 0,05$). В целом можно сделать вывод о том, что более контаминированными хлебными продуктами являются «Мука» и «Крупы», большая доля которых является продуктами регионального производства (рисунок).

Исследуемые мясные продукты были разделены на следующие группы: «Колбасные изделия», «Мясо», «Мясо птицы» и «Изделия из фарша». Установлено, что по исследуемым веществам наименее контаминированными продуктами является «мясо» (свинец – $0,001 \pm 0,0005$ мг/кг; $p \leq 0,05$; мышьяк – $0,001 \pm 0,0009$ мг/кг; $p \leq 0,05$; кадмий – $0,001 \pm 0,0005$ мг/кг; $p \leq 0,05$; ртуть – $0,0004 \pm 0,00001$ мг/кг; $p \leq 0,05$). Наиболее высокие кон-

центрации зафиксированы для свинца ($0,008 \pm 0,0005$ мг/кг; $p \leq 0,05$), мышьяка ($0,008 \pm 0,0003$ мг/кг; $p \leq 0,05$), кадмия ($0,008 \pm 0,0009$ мг/кг; $p \leq 0,05$), ртути ($0,004 \pm 0,0001$ мг/кг; $p \leq 0,05$). Исследуемыми «изделиями из фарша» являются в основном замороженные полуфабрикаты (котлеты, пельмени, тефтели и другие), при этом большая их часть являются продуктами привозными, поставляемыми из других регионов. В то время как большая часть «мяса» и «мяса птицы» произведена в регионе.

С целью детального изучения молочных продуктов было выделено три группы: «Молоко», «Кисломолочные продукты» и «Другие молочные продукты» (сыворожка, пахта и пр.). Установлено, что наиболее контаминированными по свинцу ($0,006 \pm 0,0002$ мг/кг), мышьяку ($0,006 \pm 0,0001$ мг/кг) и кадмию ($0,006 \pm 0,0006$ мг/кг) являются «Кисломолочные продукты». В «молоке» концентрация свинца составляет $0,005 \pm 0,0009$ мг/кг, мышьяка – $0,005 \pm 0,0008$ мг/кг и кадмия – $0,005 \pm 0,0007$ мг/кг. Содержание ртути в «молоке» и «кисломолочных продуктах» является примерно одинаковым ($0,002 \pm 0,0001$ мг/кг).

При определении коэффициентов неканцерогенной опасности были использованы значения условно переносимого недельного поступления (УПНП) вещества контаминантов, обладающих выраженной способностью к кумуляции (МУ 2.3.7.2519-09⁶), с расчетом недельной экспозиции. Установлено, что как по медиане, так и по 90-му процентилю коэффициенты опасности не превышают допустимого значения (табл. 4). Общий индекс опасности на уровне медианы и 90-го перцентиля не превышает допустимого значения.

Анализ риска по органам и системам показал, что самые высокие риски установлены для гормональной системы, ЦНС, почек и иммунной системы, тем не менее все они соответствуют гигиеническим требованиям как по медиане, так и по 90-му процентилю (табл. 5).

Расчет канцерогенных рисков был проведен по трем веществам: кадмий, мышьяк и свинец. При этом мышьяк и кадмий относятся к первой группе канцерогенов по классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР). Оценка канцерогенного риска показала, что риск, обусловленный воздействием мышьяка в продуктах питания, можно

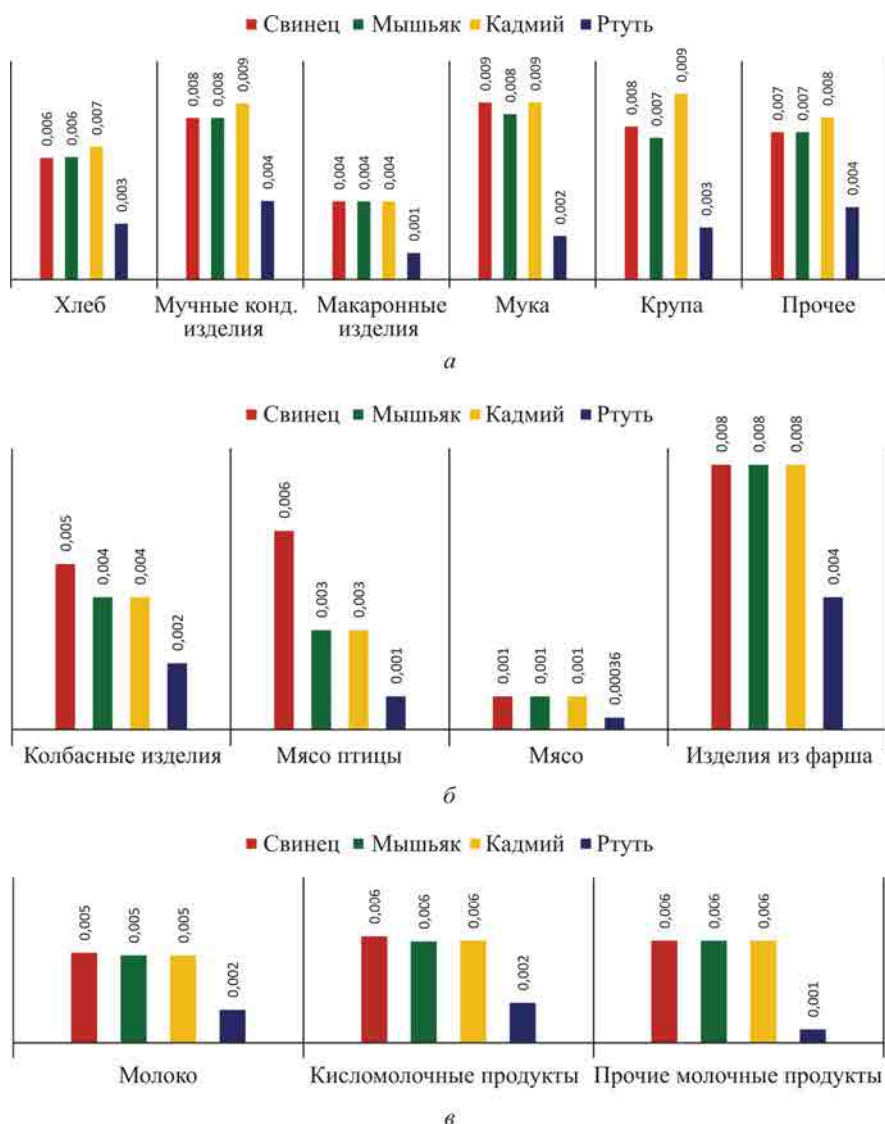


Рис. Структура контаминации тяжелыми металлами (мг/кг):
а – хлебных продуктов; б – мясных продуктов; в – молочных продуктов

Таблица 4

Коэффициенты опасности развития
неканцерогенных эффектов

Химическое вещество	Экспозиция (мг/кг/неделя)	УПНП мг/кг массы тела/неделя	Коэффициент опасности (HQ)
Свинец	med	0,002	0,08
	90 %	0,003	0,10
Мышьяк	med	0,002	0,13
	90 %	0,003	0,25
Кадмий	med	0,002	0,26
	90 %	0,002	0,33
Ртуть	med	0,001	0,12
	90 %	0,001	0,27
HI общий	med		0,59
	90 %		0,95

Таблица 5

Суммарный индекс опасности для критических
органов и систем организма

Органы и системы	Индекс опасности, HI _{med}	Индекс опасности, HI 90 %
Центральная нервная система	0,33	0,62
Нервная система	0,21	0,35
Кровь	0,08	0,10
Гормональная система	0,59	0,95
Репродуктивная система	0,20	0,37
Кожа	0,21	0,35
Иммунная система	0,25	0,52
Желудочно-кишечный тракт	0,13	0,25
Сердечно-сосудистая система	0,13	0,25
Почки	0,39	0,60

Канцерогенный риск в связи с пищевой экспозицией

Химическое вещество	CAS*	МАИР**	EPA***	SFO****	SFI*****	ICR _{med} *****	ICR 90 %
Кадмий	7440-43-9	1	B1	0	6,3	9,94E-05	1,25E-04
Мышьяк	7440-38-2	1	A	1,5	15	4,17E-04	7,98E-04
Свинец	7439-92-1	2A	B2	0	0,042	1,27E-05	5,4E-04
Сумма CRfo			–			5,29E-04	1,5E-03

Примечание: *Chemical Abstracts Service; **Международное агентство по изучению рака; ***United States Environmental Protection Agency; EPA; ****Slope Factor для перорального SFO пути поступления токсиканта в организм; *****Slope Factor для ингаляционного SFI пути поступления токсиканта в организм; *****индивидуальный канцерогенный риск.

оценить как неприемлемый для населения в целом (индивидуальный риск в течение всей жизни более $1 \cdot 10^{-4}$) как по медиане, так и 90-му процентилю. Индивидуальный канцерогенный риск от воздействия свинца и кадмия, рассчитанный по 90-му процентилю находится также на неприемлемом для населения уровне (табл. 6).

Расчет популяционного канцерогенного риска для всего населения Оренбурга (553 763 человека) в целом показал, что вероятность возникновения онкологических заболеваний максимальна от контаминации мышьяком (441,9 новых случаев заболеваний), минимальна от контаминации свинцом (9,4 новых случаев), от контаминации кадмием 69,2 новых случаев. В целом при употреблении продуктов питания число дополнительных случаев онкологических заболеваний при наихудшем сценарии воздействия (90-й перцентиль) может достигать 520,5 в течение 70 лет.

Анализ поступления тяжелых металлов с питьевой водой установил, что средние концентрации исследуемых веществ не превышали допустимых значений, при этом концентрация свинца составила 0,14 ПДК, мышьяка 0,2 ПДК, кадмия 0,48 ПДК и ртути 0,04 ПДК.

Суточная поглощенная доза составила для свинца 5,58E-05, мышьяка – 3,96E-05, кадмия – 1,38E-05 и ртути – 6,14E-07. Расчет неканцерогенного риска от исследуемых веществ показал, что самым высоким коэффициентом опасности в питьевой воде обладает мышьяк ($HQ = 0,13$). По кадмию ртути и свинцу коэффициент опасности (HQ) менее 0,01.

Оценка канцерогенного риска выявила, что индивидуальный канцерогенный риск от содержания в питьевой воде мышьяка составляет 5,94E-05, свинца 2,62E-06, кадмия 5,25E-06. При этом возможное дополнительное количество онкологических заболеваний от перорального поступления мышьяка с питьевой водой составляет 32,8; свинца – 1,5; кадмия – 2,9 в течение 70 лет.

Оценка комбинированного действия тяжелых металлов, содержащихся в продуктах питания и питьевой воде, при пероральном поступлении на основании индекса опасности (HI) показала, что для продуктов питания HI составляет 0,44 (исполь-

зован 90-й перцентиль), для питьевой воды – 0,18. Таким образом, суммарный индекс опасности (THI) составил 0,62.

Оценка суммарного канцерогенного риска от комбинированного перорального поступления показала, что для продуктов питания CR составляет 9,4E-04 (использован 90-й перцентиль), для питьевой воды 1,47E-03. Таким образом, общий канцерогенный риск (TCR) составил 1,5E-03.

Основной источник неопределенностей в данной работе связан с неполной информацией о параметрах для оценки экспозиции, зависящей от более детального изучения количественного потребления пищевых продуктов различными группами населения. Максимально достоверные результаты по оценке влияния комбинированного перорального поступления тяжелых металлов на здоровье могут быть реально установлены в целенаправленно и верно спланированных исследованиях, снижающих уровни варибельности и неопределенности, с использованием специально полученных данных, и определения сценариев, приближенных к существующим условиям жизни.

Выводы. Установлено, что в Оренбургской области по исследуемым группам продуктов в целом на душу населения потребляется большее их количество (на 93 кг в год).

Рассчитанные значения медианы и 90-го перцентиля концентраций тяжелых металлов (кадмий, свинец, ртуть, мышьяк) в исследуемых группах продуктов питания соответствуют требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»⁴. Среднегодовые концентрации тяжелых металлов в питьевой воде не превышают гигиенических нормативов.

Установлено, что первое ранговое место по вкладу в общую экспозицию свинцом, кадмием и мышьяком занимают молоко и молочные продукты, которые в основном являются продуктами регионального производства. Первое ранговое место по вкладу в общее значение экспозиции ртутью занимают овощи и бахчевые. Более 70 % вклада, создаваемого контаминацией пищевых продуктов свинцом, кадмием, ртутью и мышьяком, определяется потреблением продуктов преимущественно регионального производства.

Коэффициенты опасности развития неканцерогенных эффектов, а также индексы опасности для критических органов и систем от тяжелых металлов как в питьевой воде, так и в продуктах питания не превышают допустимого уровня.

При оценке суммарного канцерогенного риска от комбинированного перорального поступления тяжелых металлов установлен неприемлемый уровень канцерогенного риска (общий риск (*TCR*), ко-

торый составил $1,5 \times 10^{-3}$, по 90-му перцентиллю). Вероятность возникновения дополнительных случаев онкологических заболеваний при наихудшем сценарии воздействия может достигать 557 случаев.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. К вопросу установления допустимых суточных доз химических веществ в пищевых продуктах по критериям риска здоровью / П.З. Шур, Н.В. Зайцева, С.А. Хотимченко, Е.В. Федоренко, С.И. Сычик, В.А. Фокин, Д.В. Суворов, С.Е. Зеленкин // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 189–195. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-189-195
2. Попова А.Ю. Стратегические приоритеты Российской Федерации в области экологии с позиции сохранения здоровья нации // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – Т. 251, № 2. – С. 4–7.
3. Май И.В., Никифорова Н.В. Методические подходы к оптимизации лабораторного контроля безопасности продукции в рамках риск-ориентированного надзора // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 205–213. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-205-213
4. Актуальные проблемы управления рисками здоровью населения в России // В.Н. Ракитский, С.Л. Авалиани, Т.А. Шашина, Н.С. Додина // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 572–575.
5. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Анализ пищевых рисков и безопасность водного фактора // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 4. – С. 31–42. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.04
6. Фомина С.Ф., Степанова Н.В. Изучение питания детей г. Казани и риск заболеваемости, связанный с химической контаминацией пищевых продуктов // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 197–198.
7. Фридман К.Б., Новикова Ю.А., Белкин А.С. Оценка риска здоровья в целях гигиенической характеристики систем водоснабжения // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 7. – С. 686–689.
8. Разработка методики анализа содержания токсичных элементов в масложировой продукции и масличном сырье с использованием атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой для оценки безопасности товаров / Л.С. Ивашкевич, Т.В. Ковшова, О.Н. Васькова, Ю.Н. Велентей // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 2. – С. 128–135. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.14
9. Зайцева Н.В., Трусков П.В., Кирьянов Д.А. Концептуальная математическая модель накопления нарушений функций организма, ассоциированных с факторами среды обитания // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 12. – С. 40–45.
10. Potentially toxic elements in freshwater (*Alburnus* spp.) and marine (*Sardina pilchardus*) sardines from the Western Balkan Peninsula: An assessment of human health risk and management / A. Milošević, Đ. Milošević, N. Radojković, M. Radenković, S. Đuretanović, T. Veličković, V. Simić // Science of the Total Environment. – 2018. – Vol. 644, № 10. – P. 899–906. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.041
11. Vejarano R., Siche R. Evaluation of biological contaminants in foods by hyperspectral imaging: A review // International Journal of Food Properties. – 2017. – Vol. 20. – P. 1264–1297. DOI: 10.1080/10942912.2017.1338729
12. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Приморского края / П.Ф. Кик, Л.В. Кислицына, В.Д. Богданова, К.М. Сабирова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 94–101.
13. Гигиеническая оценка содержания микроэлементов в питьевой воде и продуктах питания в системе социально-гигиенического мониторинга / В.М. Боев, Н.А. Лесцова, Н.М. Американова, Т.М. Макарова, Г.В. Сизова, А.Г. Сетко, В.В. Утенин // Гигиена и санитария. – 2002. – № 5. – С. 71–73.
14. Методы оценки комбинированного действия веществ / З.И. Жолдакова, Н.В. Харчевникова, Р.А. Мамонов, О.О. Сеницына // Гигиена и санитария. – 2012. – № 2. – С. 86–90.
15. Presence of arsenic, mercury and vanadium in aquatic organisms of Laizhou Bay and their potential health risk / Y. Liu, G. Liu, Z. Yuan, H. Liu, P.K.S. Lam // Marine Pollution Bulletin. – 2017. – Vol. 125, № 1–2. – P. 176–185.
16. Кислицына Л.В., Иванова И.Л., Кик П.Ф. Оценка риска вероятного воздействия тяжелых металлов в пищевых продуктах на состояние здоровья населения Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – Т. 62, № 4. – С. 78–83.
17. Алиментарно-зависимые заболевания населения и гигиеническая характеристика факторов риска их развития на территории Республики Татарстан / О.А. Фролова, Е.А. Тафеева, Д.Н. Фролов, Е.П. Бочаров // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 5. – С. 470–473.
18. Лыжина А.В., Унгурияну Т.Н., Родиманов А.В. Риск здоровью населения при воздействии тяжелых металлов, загрязняющих продовольственное сырье и пищевые продукты // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 304, № 7. – С. 4–7.
19. Анализ канцерогенного риска при воздействии факторов окружающей среды на здоровье населения крупного промышленного города и заболеваемость злокачественными новообразованиями / В.М. Боев, Л.В. Зеленина, Д.А. Кряжев, Л.М. Тулина, А.А. Неплохов // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 6. – С. 3–6.

Боев В.М., Кряжева Е.А., Бегун Д.Н., Борищук Е.Л., Кряжев Д.А. Гигиеническая оценка риска здоровью населения при комбинированном пероральном поступлении тяжелых металлов // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 35–43. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.04

HYGIENIC ASSESSMENT OF POPULATION HEALTH RISKS CAUSED BY COMBINED ORAL INTRODUCTION OF HEAVY METALS**V.M. Boev, E.A. Kryazheva, D.N. Begun, E.L. Borshchuk, D.A. Kryazhev**

The Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation

There is a pressing issue related to combined oral introduction of heavy metals into a human body with drinking water and food products. It is caused by food products contamination, very high probability that metals migrate into water and plants from soils, ambient air, etc. The research goal was to hygienically assess combined oral introduction of heavy metals with drinking water and food products with subsequent population health risks assessment. The authors analyzed long-term data on structure and volumes of food products consumption and assessed population exposure under combined oral introduction of heavy metals (mercury, cadmium, arsenic, and lead) contained in drinking water and food products. Data were obtained from a regional information social-hygienic monitoring database and a regional office of the Federal Statistics Service. Both regional products and products delivered from other regions (or countries) were analyzed. It was detected that population in the region consumed food products per 1 person a year in a quantity which was by 93 kg higher than on average in the country. Calculated concentrations of the examined substances in food products and drinking water corresponded to hygienic standards. Dairy products had the first rank place as regards a contribution made into the overall exposure to lead, cadmium, and arsenic. The second and the third place belonged to vegetables and melons and grocery respectively. The first rank place as per a contribution made into the overall exposure to mercury belonged to vegetables and melons; the second place, to grocery; the third place, to dairy products. Non-carcinogenic risk assessment revealed that hazard quotients related to heavy metals contents in food products and drinking water were within acceptable risks limits. Total carcinogenic risk (TCR) was unacceptable ($1.5E-03$). A number of additional oncologic diseases in the region could reach 557 cases (during 70 years) under the worst scenario.

Key words: food products, drinking water, heavy metals, health risk assessment, non-carcinogenic risk, oncologic diseases, combined effect, oral introduction.

References

1. Shur P.Z., Zaitseva N.V., Khotimchenko S.A., Fedorenko E.V., Sychik S.I., Fokin V.A., Suvorov D.V., Zelenkin S.E. On the issue of establishing acceptable daily intake of chemical substances in food products according to health risk criteria. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 189–195. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-189-195 (in Russian).
2. Popova A.Yu. Strategic priorities of the Russian Federation in the field of ecology from the position of preservation of health of the nation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2014, vol. 251, no. 2, pp. 4–7 (in Russian).
3. May I.V., Nikiforova N.V. Methodological approaches to optimization of the laboratory control over product safety within risk-based surveillance framework // *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 205–213. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-205-213 (in Russian).
4. Rakitskii V.N., Avaliani S.L., Shashii T.A., Dodina N.S. Actual problems of population health risks management in Russia. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 6, pp. 572–575 (in Russian).
5. Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I. Food risks analysis and water safety. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 4, pp. 31–42. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.04.eng
6. Fomina S.F., Stepanova N.V. Izuchenie pitaniya detei g. Kazani i risk zabolevaemosti, svyazannyi s khimicheskoi kontaminatsiei pishchevykh produktov [The study of the nutrition of children in Kazan and the risk of morbidity associated with chemical contamination of food]. *Voprosy pitaniya*, 2018, vol. 87, no. S5, pp. 197–198 (in Russian).
7. Fridman K.B., Novikova Yu.A., Belkin A.S. On the issue of the use of health risk assessment techniques for hygienic characteristics of water supply systems. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 7, pp. 686–689 (in Russian).

© Boev V.M., Kryazheva E.A., Begun D.N., Borshchuk E.L., Kryazhev D.A., 2019

Viktor M. Boev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored scientist of the RF, Honored worker of the higher education in the Russian Federation, Head of the Common and Communal Hygiene Department (e-mail: k_com.gig@orgma.ru; tel.: +7 (3532) 50-06-06 (ext. 320); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3684-1149>).

Elena A. Kryazheva – a post-graduate student at the Common and Communal Hygiene Department (e-mail: kryazheva89@inbox.ru; tel.: +7(3532) 50-06-06 (ext. 320); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3527-2068>).

Dmitrii N. Begun – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Public Health and Healthcare Department (e-mail: doctorbegun@yandex.ru; tel.: +7(3532) 50-06-06 (ext. 306); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8920-6675>).

Evgenii L. Borshchuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Public Health and Healthcare Department (e-mail: be@orgma.ru; tel.: +7(3532) 50-06-06 (ext. 306); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-5908>).

Dmitrii A. Kryazhev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Common and Communal Hygiene Department (e-mail: kryazhev.87@inbox.ru; tel.: +7(3532) 50-06-06 (ext.320); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4592-3848>).

8. Ivashkevich L.S., Kovshova T.V., Vashkova O.N., Velentei Yu.N. Working out procedures for analyzing toxic elements content in oil products and oil raw materials using atomic-emission spectrometry with inductive-bound plasma to assess products safety. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 2, pp. 128–135. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.14.eng
9. Zaitseva N.V., Trusov P.V., Kir'yanov D.A. Mathematic concept model of accumulation of functional disorders associated with environmental factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2012, no. 12, pp. 40–45.
10. Milošković A., Milošević Đ., Radojković N., Radenković M., Đuretanović S., Veličković T., Simić V. Potentially toxic elements in freshwater (*Alburnus spp.*) and marine (*Sardina pilchardus*) sardines from the Western Balkan Peninsula: An assessment of human health risk and management. *Science of the Total Environment*, 2018, vol. 644, no. 10, pp. 899–906. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.041
11. Vejarano R., Siche R. Evaluation of biological contaminants in foods by hyperspectral imaging: A review. *International Journal of Food Properties*, 2017, vol. 20, pp. 1264–1297. DOI: 10.1080/10942912.2017.1338729
12. Kiku P.F., Kislitsyna L.V., Bogdanova V.D., Sabirova K.M. Hygienic evaluation of the quality of drinking water and risks for the health of the population of the primorye territory. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 94–101 (in Russian).
13. Boev V.M., Lestsova N.A., Amerzyanova N.M., Makarova T.M., Sizova G.V., Setko A.G., Utenin V.V. Hygienic assessment of the levels of trace elements in drinking water and foodstuffs in the sociohygienic monitoring system. *Gigiena i sanitariya*, 2002, no. 5, pp. 71–73 (in Russian).
14. Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V., Mamonov R.A., Sinitsyna O.O. Methods for estimating the combined effect of substances. *Gigiena i sanitariya*, 2012, no. 2, pp. 86–90 (in Russian).
15. Liu Y., Liu G., Yuan Z., Liu H., Lam P.K.S. Presence of arsenic, mercury and vanadium in aquatic organisms of Laizhou Bay and their potential health risk. *Marine Pollution Bulletin*, 2017, vol. 125, no. 1–2, pp. 176–185.
16. Kislitsyna L.V., Ivanova I.L., Kiku P.F. Estimation of risk of the likely impact of heavy metals in food on health of population of the Primorsky region. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*, 2015, no. 4 (62), pp. 78–83 (in Russian).
17. Frolova O.A., Tafееva E.A., Frolov D.N., Bocharov E.P. Alimentary-dependent diseases of the population and the hygienic characteristic of the factors of the risk of their development in the territory of the republic of Tatarstan. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 5, pp. 470–473 (in Russian).
18. Lyzhina A.V., Unguryanu T.N., Rodimanov A.V. Health risk assessment associated with contamination by heavy metals of food products. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 7 (304), pp. 4–7 (in Russian).
19. Boev V.M., Zelenina L.V., Kryazhev D.A., Tulina L.M., Neplokhov A.A. Analysis on exposure carcinogenic risk of environmental factors on health largest industrial cities and malignant tumors. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2016, no. 6, pp. 3–6 (in Russian).

Boev V.M., Kryazheva E.A., Begun D.N., Borshchuk E.L., Kryazhev D.A. Hygienic assessment of population health risks caused by combined oral introduction of heavy metals. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 35–43. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.04.eng

Получена: 13.03.2019

Принята: 20.05.2019

Опубликована: 30.06.2019



КАЧЕСТВО ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ: ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЬНО-НАДЗОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Н.В. Зайцева^{1,2,3}, А.С. Сбоев⁴, С.В. Клейн^{1,2}, С.А. Вековшинина¹

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

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

³Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

⁴Информационно-методический центр, Россия, 117105, г. Москва, Варшавское шоссе, 19А

Рассматриваются проблемы качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения, выделяются приоритетные факторы риска для здоровья населения и оценки эффективности контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора в сфере питьевого водоснабжения населения Российской Федерации.

Установлено, что в рамках социально-гигиенического мониторинга на территориях субъектов РФ осуществляется контроль в основном за содержанием в питьевой воде веществ 3-го и 4-го класса опасности, в то время как за содержанием в питьевой воде веществ 1-го класса опасности наблюдают только в отдельных регионах РФ. Среди веществ 1-го класса опасности наиболее высокая доля проб с превышениями гигиенических нормативов наблюдается в отношении хлороформа, а также бромдихлорметана, трихлорэтилена, 1,2-дихлорэтана, дихлорметана, тетрахлорметана, тетрахлорэтилена и мышьяка.

Приоритетными факторами риска, вносящими наибольший вклад в формирование дополнительных случаев заболеваемости, ассоциированной с неудовлетворительным качеством воды системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, являются: хлор и хлорорганические соединения, аммиак и содержащие аммоний-ион химические вещества, соединения железа, марганца, мышьяка, никеля, меди, а также микробиологическое загрязнение воды.

В среднем по РФ эффективность деятельности службы по критерию предотвращенных потерь валового регионального продукта, связанных с качеством питьевой воды, в 2018 г. составила 58,47 руб. на один рубль затрат. Самые высокие значения по данному показателю характерны для третьего кластера (60,62 руб. на один рубль затрат), самые низкие – для первого (40,71 руб. на один рубль затрат).

С учетом региональных особенностей и результатов типологизации территорий в регионах требуется разработка региональных планов действий, направленных на сохранение уже достигнутых уровней обеспеченности населения качественной питьевой водой, совершенствование механизмов контрольно-надзорной деятельности с широким применением риск-ориентированного подхода, ориентацию на достижение целевых показателей национальных проектов и федеральных программ.

Ключевые слова: водоснабжение, качество питьевой воды, факторы риска, эффективность, контрольно-надзорная деятельность, социально-гигиенический мониторинг.

Доступность качественной и безопасной питьевой воды имеет важнейшее значение для здоровья человека, является одним из основных его прав, определяет уровень здоровья и качества жизни нации¹. По данным доклада Организации Объединенных Наций о состоянии водных ресур-

© Зайцева Н.В., Сбоев А.С., Клейн С.В., Вековшинина С.А., 2019

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

Сбоев Александр Сергеевич – руководитель, главный государственный санитарный врач по Пермскому краю (e-mail: urpn@59.rospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (342) 239-35-63).

Клейн Светлана Владиславовна – доктор медицинских наук, заведующий отделом методов санитарно-гигиенического анализа и мониторинга (e-mail: kleyn@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-5713>).

Вековшинина Светлана Анатольевна – заведующий лабораторией методов оценки соответствия и потребительских экспертиз (e-mail: veksa@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4833-0792>).

¹Руководство по обеспечению качества питьевой воды. – 4-е изд. [Электронный ресурс] // Всемирная Организация Здравоохранения. – 2017. – 628 с. – URL: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/dwq-guidelines-4/ru/ (дата обращения: 18.06.2019).

сов², опубликованного в 2019 г., в мировом масштабе более 2 млрд человек не имеют постоянного доступа к чистой питьевой воде, а 844 млн вынуждены ежедневно тратить минимум полчаса, чтобы набрать воду, или вообще не имеют доступа к ней. Даже в Европе и Северной Америке около 57 млн человек не имеют водопроводов в своих домах. По оценкам специалистов ВОЗ³, каждый доллар, вложенный в улучшение качества питьевой воды, санитарии, гигиены и систем по управлению водными ресурсами, приносит пользы на 8 долларов.

Несмотря на рост обеспеченности населения Российской Федерации водой, отвечающей требованиям безопасности (на 1,97 % в 2018 г., по сравнению с 2014 г.), в 2018 г. 12,43 % населения страны (в том числе 5,32 % – городского и 32,72 % – сельского) не было обеспечено безопасной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения⁴.

В 2018 г. в Российской Федерации с загрязнением питьевой воды химическими веществами (хлор и хлорорганические соединения, аммиак, железо, марганец, мышьяк, никель, медь, бор, магний и др.) и микробиологическими агентами было ассоциировано около 16,1 тысячи случаев смерти (по причине болезней системы кровообращения, органов пищеварения, злокачественных новообразований, некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний) и 1764,49 тысячи случаев заболеваний органов пи-

щеварения, мочеполовой системы, костно-мышечной системы и соединительной ткани, системы кровообращения, кожи и подкожной клетчатки, эндокринной системы и других болезней [1–5].

Ответственность за осуществление контроля качества питьевой воды и соблюдение санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации возложена на органы и учреждения Роспотребнадзора, а также другие органы государственной власти и организации, которые выполняют эти функции в рамках государственного санитарно-эпидемиологического надзора⁵, социально-гигиенического мониторинга^{6,7} и производственного контроля⁸.

Обеспечение населения качественной питьевой водой, в том числе с использованием централизованных систем водоснабжения, является одной из приоритетных государственных задач, поставленных перед Российской Федерацией.

Федеральным проектом «Чистая вода»⁹, входящим в национальный проект «Экология»¹⁰, предусмотрено решение проблемы повышения качества питьевой воды посредством модернизации систем водоснабжения и водоподготовки с использованием перспективных технологий.

Перед Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, другими участниками национального проекта «Экология» поставлены важные задачи [6]: увели-

² Не оставляя никого в стороне: доклад Организации Объединенных Наций о состоянии водных ресурсов-2019 [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2019. – URL: <https://ru.unesco.org/node/305030> (дата обращения: 18.06.2019).

³ Какое воздействие на здоровье людей в мире оказывает безопасная вода? [Электронный ресурс] // Всемирная Организация Здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/features/qa/70/ru/> (дата обращения: 18.06.2019).

⁴ 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. – 268 с.

⁵ Об утверждении Административного регламента исполнения Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека государственной функции по проведению проверок деятельности юридических лиц, индивидуальных предпринимателей и граждан по выполнению требований санитарного законодательства, законодательства Российской Федерации в области защиты прав потребителей, правил продажи отдельных видов товаров: Приказ Роспотребнадзора № 764 от 16.07.2012 г. (ред. от 05.04.2017) [Электронный ресурс]. – URL: <http://03.rospotrebnadzor.ru/content/223/7717/> (дата обращения: 18.06.2019).

⁶ Об организации лабораторного контроля при проведении социально-гигиенического мониторинга: письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 0100/10460-06-32 от 02.10.2006 г. [Электронный ресурс] // МЕГАНОРМ: информационная система – URL: <https://meganorm.ru/Index1/48/48489.htm> (дата обращения: 18.06.2019).

⁷ Об утверждении положения о проведении социально-гигиенического мониторинга: Постановление Правительства Российской Федерации № 60 от 02.02.2006 г. (с изменениями на 25 мая 2017 года) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&prevDoc=102119943&backlink=1&&nd=102104563> (дата обращения: 18.06.2019).

⁸ СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901798042> (дата обращения: 18.06.2019).

⁹ Чистая вода: паспорт федерального проекта / утв. Протоколом заседания проектного комитета по национальному проекту «Экология» № 3 от 21 декабря 2018 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.minstroyrf.ru/docs/17692/> (дата обращения: 18.06.2019).

¹⁰ Экология: паспорт национального проекта / утв. Протоколом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам № 16 от 24 декабря 2018 г. [Электронный ресурс]. – URL: <https://ppt.ru/docs/pasport/210114> (дата обращения: 18.06.2019).

чить долю городского населения Российской Федерации, обеспеченного качественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения до 99,0 % к 2024 г.; к 2024 г. обеспечить 90,8 % населения страны качественной питьевой водой, подаваемой системами централизованного водоснабжения.

Решение этих задач возможно только при условии повышения эффективности и результативности деятельности Роспотребнадзора, направленной на повышение качества питьевой воды, в том числе при реализации мероприятий по контролю и надзору на основе риск-ориентированной модели деятельности службы [7–10]. Последнее предполагает концентрацию усилий Роспотребнадзора на объектах, осуществляющих деятельность в сфере сбора, очистки и распределения воды, которые могут являться источниками наибольших рисков для здоровья населения регионов России [11, 12]. При этом для оценки результативности и эффективности крайне важной является возможность получения характеристик конечного результата деятельности службы, выраженных в медико-демографических и экономических показателях. Вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – выполнить оценку качества питьевой воды, выделить приоритетные факторы риска для здоровья населения и оценить эффективность контрольно-надзорной деятельности органов Роспотребнадзора в сфере питьевого водоснабжения населения Российской Федерации.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись показатели качества питьевой воды, заболеваемости и смертности населения в 85 субъектах Российской Федерации за 2014–2018 гг.

Гигиеническую оценку качества питьевой воды по химическим показателям выполняли с использованием данных Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ), формы статистического учета № 18 «Сведения о санитарном состоянии субъекта Российской Федерации» за 2014–2018 гг.

При оценке качества питьевой воды учитывали критерии качества питьевой воды, подаваемой централизованными системами водоснабжения, разработанные Роспотребнадзором в 2019 г., представленные в методических рекомендациях МР 2.1.4.0143-19¹¹.

Оценку качества питьевой воды выполняли с учетом обязательных требований нормативных документов санитарного законодательства:

– ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» (с изменениями на 13 июля 2017 г.)¹²;

– СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения» (с изменениями на 2 апреля 2018 г.)¹³.

Классификация (типология) субъектов Российской Федерации была выполнена с использованием многомерной статистической процедуры – кластерного анализа – по комплексу показателей, характеризующих эффективность и результативность деятельности Роспотребнадзора в отношении объектов надзора в сфере деятельности «Сбор и очистка воды» и «Распределение воды».

Процедура кластерного анализа выполнена в отношении выборки из восьми показателей за 2014–2018 гг. по 85 субъектам Российской Федерации:

– изменение показателя «Доля населения, обеспеченного доброкачественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения (%)» за 2014–2018 гг.;

– изменение показателя «Заболеваемость населения, ассоциированная с качеством питьевой воды (случаев на 1000 человек)» за 2014–2018 гг.;

– изменение показателя «Смертность населения, ассоциированная с качеством питьевой воды (случаев на 1000 человек)» за 2014–2018 гг.;

– изменение показателя «Частота нарушений статьи 19 законодательства (52-ФЗ) по виду деятельности “Сбор и очистка воды”» (%) за 2014–2018 гг.;

– изменение показателя «Частота нарушений статьи 19 законодательства (52-ФЗ) по виду деятельности “Распределение воды”» (%) за 2014–2018 гг.;

– изменение показателя «Предотвращенная деятельностью Роспотребнадзора заболеваемость населения, ассоциированная с качеством питьевой воды (случаев на 1000 человек)» за 2014–2018 гг.;

– изменение показателя «Предотвращенная деятельностью Роспотребнадзора смертность насе-

¹¹ МР 2.1.4.0143-19. Методика по оценке повышения качества питьевой воды, подаваемой системами централизованного питьевого водоснабжения / утв. главным государственным санитарным врачом РФ от 27.03.2019. – М.: Роспотребнадзор, 2019. – 10 с.

¹² ГН 2.1.5.1315-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901862249> (дата обращения: 18.06.2019).

¹³ СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения (с изменениями на 2 апреля 2018 г.) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901798042> (дата обращения: 18.06.2019).

ления, ассоциированная с качеством питьевой воды (случаев на 1000 человек)» за 2014–2018 гг.;

– отношение валового регионального продукта субъекта РФ на душу населения в 2017 г. к 2014 г. (с учетом инфляции), число раз.

При оценке эффективности контрольно-надзорной деятельности в отношении объектов водоснабжения, осуществляющих деятельность в сфере «Сбор и очистка воды», «Распределение воды», использовали алгоритмы и методы, изложенные в методических рекомендациях МР 5.1.0095–14¹⁴ и ряде научных статей [13–20].

Данная методика основана на сопоставлении затрат Роспотребнадзора на осуществление контрольно-надзорной функции и экономического ущерба, предотвращенного за счет снижения заболеваемости и смертности населения в конкретном регионе. При этом экономический ущерб, связанный со смертностью и заболеваемостью населения, определяли как объем недопроизведенной продукции (ВРП) за счет выбытия части экономически активного населения из производственного процесса. При этом потери, связанные с дополнительной смертностью, ассоциированной с качеством среды обитания, определяли из расчета 0,5 года экономической активности на каждый случай смерти, а потери, связанные с дополнительной заболеваемостью, с учетом того, что средняя длительность одного случая нарушения здоровья, сопровождающегося выбытием человека из трудовой деятельности, принимается равной: для случаев смерти – половина календарного года ($L = 183$ дня); для случаев заболеваний – средняя длительность случая с временной нетрудоспособностью.

Расчет количества дополнительных случаев заболеваний и смертей населения, ассоциированных с факторами среды обитания, и случаев, предотвращенных действиями Роспотребнадзора, выполняли на основе моделирования зависимостей между показателями качества среды обитания, здоровья населения и параметрами деятельности Роспотребнадзора за 2010–2017 гг.

Для расчета экономической эффективности выполнения Роспотребнадзором контрольно-надзорной функции затраты на выполнение контрольно-надзорных мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия соотносили с предотвращенным экономическим ущербом. Расчеты выполняли на основе данных государственного статистического учета, в том числе данных формы № 1-контроль «Сведения об осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» за 2018 г.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным, представленным в форме № 18 «Сведения

о санитарном состоянии субъекта Российской Федерации», в течение 2018 г. органами и организациями, осуществляющими федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор за качеством питьевой воды, было отобрано и исследовано более 1 965,9 тысячи проб воды централизованных систем питьевого водоснабжения, в том числе:

- более 361,1 тысячи проб воды источников питьевого централизованного водоснабжения, из них свыше 44,1 тысячи проб из поверхностных и более 317,0 тысячи проб – из подземных водоисточников;
- более 192,4 тысячи проб воды водопроводов;
- более 1 412,3 тысячи проб воды распределительной сети.

По данным результатов контроля качества питьевой воды водопроводов (вода перед поступлением в распределительную водопроводную сеть) частота нарушения обязательных требований к санитарно-химическим показателям по Российской Федерации в 2018 г. увеличилась по сравнению с 2014 г. на 0,07 % и составила 16,97 %, что может косвенно свидетельствовать об эффективности внедрения риск-ориентированных подходов к осуществлению контрольно-надзорной деятельности службы.

В 2018 г. в Республиках Алтай и Марий Эл, Камчатском крае и Республике Тыва вода водопроводов соответствовала гигиеническим требованиям по всем санитарно-химическим показателям, а в Ханты-Мансийском автономном округе, Новгородской и Ивановской областях, Республике Калмыкия и Республике Дагестан наблюдались превышения гигиенических нормативов в 44,92–69,9 % проб.

По микробиологическим и паразитологическим показателям за период 2014–2018 гг. в РФ зафиксировано стабильное снижение доли нестандартных проб питьевой воды водопроводов на 0,64 и 0,07 % соответственно. В число регионов с наиболее высоким уровнем качества воды водопроводов по микробиологическим показателям вошли города Москва, Санкт-Петербург и Севастополь, республики Марий Эл и Мордовия, Ставропольский и Камчатский край, Тамбовская и Магаданская области, Чукотский автономный округ. На территории Еврейской автономной области, Смоленской области, Республики Ингушетия и Карачаево-Черкесской Республики, Приморского края наблюдались превышения гигиенических нормативов по микробиологическим показателям в 12,00–13,31 % проб.

В целом по Российской Федерации качество питьевой воды, подаваемой населению с использованием распределительных сетей централизованного водоснабжения, улучшилось. В 2018 г., по сравнению с 2014 г., доля проб питьевой воды, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-

¹⁴ МР 5.1.0095–14. Расчет фактических и предотвращенных в результате контрольно-надзорной деятельности экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания / утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 23.10.2014. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015 – 43 с.

химическим показателям, снизилась на 2,47 %, по микробиологическим – на 0,96 %. В 2018 г., по сравнению с 2014 г., был зафиксирован рост доли проб питьевой воды из распределительной сети с превышением гигиенических нормативов по паразитологическим показателям на 0,04 %.

Наиболее благоприятная ситуация с качеством питьевой воды из распределительной сети по санитарно-химическим показателям сложилась в 2018 г. на территории Камчатского края, Республики Северная Осетия – Алания, Республики Адыгея и Республики Алтай (от 0,00 до 0,60 % нестандартных проб). К регионам Российской Федерации с максимальной долей (%) проб питьевой воды из распределительной сети, не соответствующих требованиям санитарного законодательства по санитарно-химическим показателям, в 2018 г. можно отнести Новгородскую и Тверскую области, Чукотский автономный округ, Республику Карелия и Республику Калмыкия (от 34,89 до 58,31 % проб с превышениями гигиенических нормативов).

Менее 1 % проб питьевой воды из распределительной сети централизованного водоснабжения не соответствовали гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям на территории городов Москвы и Санкт-Петербурга, Камчатского края, Чукотского автономного округа, Республики Адыгея, Оренбургской, Новосибирской и Московской областей, Ставропольского края, Томской, Мурманской и Воронежской областей, а также Краснодарского края и Ханты-Мансийского автономного округа. Все пробы питьевой воды, отобранные в 2018 г. из распределительной сети централизованного водоснабжения в городе Севастополе, соответствовали гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям.

В число регионов Российской Федерации с максимальной долей (%) проб питьевой воды из распределительной сети, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям по микробиологическим показателям, в 2018 г. вошли: Чеченская Республика, Республика Дагестан, Еврейская автономная область, Республика Ингушетия, Карачаево-Черкесская Республика (от 9,45 до 23,90 % проб с превышением гигиенических нормативов).

По данным Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ) мониторинг качества питьевой воды по химическому составу в 2016–2018 гг. осуществлялся на территориях 85 субъектов Российской Федерации, в 2015 и 2014 г. – 82 субъектов РФ.

В 2018 и 2017 г. в ФИФ СГМ центрами гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации и другими аккредитованными лабораториями представлены результаты исследований содержания в воде 84 химических веществ, в 2016 г. – 79, в 2015 г. – 105, в 2014 г. – 107.

В целом по РФ в 2018 г. гигиенические нормативы содержания в питьевой воде были превышены

более чем в 5 % отобранных проб по следующим химическим веществам: бром (75,0 % проб с превышениями), кремний (21,0 %), литий (17,5 %), железо (13,0 %), натрий (12,0 %), хлороформ (11,2 %), магний (10,2 %), бор (8,1 %), марганец (6,70 %), стронций (5,94 %), сульфиды и сероводород (5,49 %).

За период 2014–2018 гг. среди веществ 1-го класса опасности наиболее высокая доля проб с превышениями гигиенических нормативов регистрировалась в отношении хлороформа (от 7,89 до 11,3 % проб). Далее в порядке убывания идут бромдихлорметан (0,21–1,60 % проб с превышениями ПДК), трихлорэтилен (0,58–3,21 %), 1,2-дихлорэтан (0,08–0,80 %), дихлорметан (0,72–5,59 %), тетрахлорметан (0,12–0,83 %), тетрахлорэтилен (0,03–0,43 %) и мышьяк (0,10–0,33 %). Среди веществ 2-го класса опасности больше всего проб питьевой воды, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям по содержанию химических веществ, отмечено в отношении брома (75,0 %). Несколько меньше доля проб с превышениями гигиенических нормативов содержания кремния (20,54–24,9 % проб с превышениями ПДК), лития (14,9–38,1 %), натрия (11,6–15,0 %), бора (8,05–8,69 %), стронция (3,50–6,01 %) и других веществ. К приоритетным веществам 3-го класса опасности относятся железо (12,1–15,1 % проб с превышениями ПДК), магний (7,35–10,15 %), марганец (6,28–7,10 %), алюминий (2,44–3,60 %), нитраты (1,24–1,64 %) и медь (0,003–0,03 %), 4-го класса опасности – сульфиды и сероводород (1,41–5,49 % проб с превышениями ПДК), аммиак и аммоний-ион (1,42–1,89 %), сульфаты (1,34–1,74 %), хлориды (1,26–2,09 %) и гидроксibenзол (0,00–0,25 %).

Сравнительный анализ показал, что в рамках ФИФ СГМ на территориях субъектов РФ ведется контроль в основном за содержанием в питьевой воде веществ 3-го и 4-го классов опасности. За период 2014–2018 гг. суммарно было отобрано более 620,9 тысячи проб питьевой воды на содержание железа (3-й класс опасности), более 421,5 тысячи проб на содержание нитратов (3-й класс), более 381,1 тысячи проб – аммиака (4-й класс), более 348,5 тысячи проб – хлоридов (4-й класс) и т.д.

В то же время общее количество проб питьевой воды, в которых определяли содержание веществ 1-го и 2-го классов опасности, было значительно меньше. Так, для определения содержания хлороформа (1-й класс) в питьевой воде было отобрано более 56,4 тысячи проб, тетрахлорметана (1-й класс) – более 28,2 тысячи проб, 1,2-дихлорэтана (1-й класс) – более 5,46 тысячи проб, бромдихлорметана (1-й класс) – более 16,4 тысячи проб и т.д.

Определено, что мониторинг содержания железа (3-й класс) в питьевой воде в 2014–2018 гг. вели все (100 %) субъекты РФ, нитратов (3-й класс) – от 93,9 до 95,3 % субъектов, хлоридов (4-й класс) – от 88,2 до 92,7 %, аммиака (4-й класс) – от 88,2 до 91,5 %, марганца (3-й класс) – от 87,1 до 93,9 %,

сульфатов (4-й класс) – от 84,7 до 90,2 % от общего числа субъектов РФ.

В то же время контроль за содержанием в питьевой воде приоритетных химических веществ 1-го класса опасности осуществлялся только на отдельных территориях РФ: дихлорметан – от 3,5 до 7,3 % от общего количества субъектов РФ; 1,2-дихлорэтан – от 9,4 до 11,8 %; тетрахлорэтилен – от 12,9 до 14,6 %; трихлорэтилен – от 10,6 до 15,9 %; бромдихлорметан – от 16,5 до 21,2 %; тетрахлорметан – от 25,9 до 28,0 %; хлороформ – от 45,1 до 52,9 %; мышьяк – от 63,5 до 70,7 % субъектов РФ.

Следует отметить, что на территориях отдельных субъектов РФ наблюдаются значительные превышения среднероссийских показателей содержания в питьевой воде приоритетных химических веществ – факторов риска здоровью населения. Например, на территории Ростовской области в 2018 г. превышение гигиенических нормативов содержания бромдихлорметана наблюдалось в 41,4 % проб питьевой воды. В Приморском крае в 2017 и 2018 г. все 100 % отобранных проб не соответствовали санитарным требованиям по содержанию трихлорэтилена. Гигиенический норматив содержания хлороформа в питьевой воде был превышен в 2018 г. в 83,3 % проб в Волгоградской области, в 37,9 % проб – в Кировской области, 36,3 % проб – в Республике Карелия и т.д.

Повышенное содержание в питьевой воде химических соединений может вызвать развитие неблагоприятных эффектов со стороны мочеполовой, костно-мышечной, эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой систем, органов пищеварения, кожных покровов, системы крови и иммунной системы, оказывать негативное влияние на процессы развития организма, репродуктивную систему организма¹⁵.

В динамике с 2014 к 2018 г. на территории Российской Федерации регистрировалось снижение показателя дополнительных случаев смерти, вероятно ассоциированных с загрязнением питьевой воды (на 8,3 % у всего населения). По сравнению с 2016 г. данный показатель снизился на 1,76 %. В целом по РФ число дополнительных случаев смерти от всех причин, связанных с неудовлетворительным качеством воды системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, вероятно составило в 2018 г. 10,93 случая на 100 тысяч населения, или 0,9 % от всех смертей.

Число дополнительных случаев заболеваний, связанных с загрязнением питьевой воды, в 2018 г. в целом по Российской Федерации вероятно со-

ставляло 1201,3 случая на 100 тысяч всего населения (1,5 % от заболеваемости всего населения) и 437,5 случая на 100 тысяч детского населения (1,3 % от заболеваемости детского). По сравнению с 2014 г. регистрируется незначительное снижение показателя дополнительных случаев заболеваний, связанных с загрязнением питьевой воды: на 2,05 % у всего населения РФ.

Наибольший вклад в формирование дополнительных случаев заболеваемости, ассоциированной с неудовлетворительным качеством воды системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, вносят превышения гигиенических нормативов содержания в питьевой воде хлора и хлорорганических соединений, аммиака и аммоний-иона, железа, марганца, мышьяка, никеля, меди, а также микробиологическое загрязнение воды.

Обеспеченность населения Российской Федерации питьевой водой, соответствующей требованиям безопасности, в 2018 г. составила 91,4 %, что выше показателя 2014 г. на 2,0 %¹⁶.

Предварительная оценка доли городского населения регионов Российской Федерации, обеспеченного питьевой водой из централизованных систем водоснабжения, соответствующей требованиям, предъявляемым к качеству питьевой воды методическими рекомендациями 2019 г., показала, что целевое значение показателя Федерального проекта «Чистая вода» (99,0 % к 2024 г.) уже достигнуто в 2018 г. на территории шести субъектов РФ: города Москва (99,63 %) и Санкт-Петербург (99,99 %), Кабардино-Балкарская Республика (100 %), Ставропольский край (99,99 %) и Камчатский край (99,95 %), Астраханская область (99,01 %)¹⁷.

Другой целевой показатель 2024 г. Федерального проекта «Чистая вода» (90,8 % всего населения, обеспеченного качественной питьевой водой из централизованных систем водоснабжения) по предварительным оценкам был достигнут в 2018 г. на территории семи субъектов РФ: города Санкт-Петербург (100 %) и Москва (99,6 %), Камчатский край (98,7 %), город Севастополь (97,4 %), Ставропольский край (95,5 %), Республика Северная Осетия – Алания (94,1 %), Липецкая область (90,8 %).

В результате реализации процедуры кластеризации по комплексу из восьми показателей, в том числе по показателю «Изменение доли (%) населения, обеспеченного доброкачественной водой из систем централизованного водоснабжения», все 85 субъектов РФ были разделены на три кластера (три типа территорий) (рисунок, таблица).

¹⁵ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

¹⁶ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

¹⁷ МР 2.1.4.0143-19. Методика по оценке повышения качества питьевой воды, подаваемой системами централизованного питьевого водоснабжения // утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 27.03.2019. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 10 с.



Рис. Результаты кластерного анализа субъектов Российской Федерации по комплексу показателей

Средние значения показателей в кластерах

Показатель	Среднее значение показателя в кластере		
	1	2	3
Изменение (Δ) за 2014–2018 гг. доли населения, обеспеченного доброкачественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения (%)	3,08	–1,76	7,75
Изменение (Δ) за 2014–2018 гг. заболеваемости населения субъекта РФ, ассоциированной с качеством питьевой воды (случаев на 1000 человек)	–4,70	11,37	–0,19
Изменение (Δ) за 2014–2018 гг. смертности населения субъекта РФ, ассоциированной с качеством питьевой воды (случаев на 1000 человек)	–0,04	0,08	–0,01
Изменение (Δ) за 2014–2018 гг. частоты нарушений статьи 19 законодательства (52-ФЗ) в субъекте РФ по виду деятельности «Сбор и очистка воды» (%)	–0,44	–0,48	–0,20
Изменение (Δ) за 2014–2018 гг. частоты нарушений статьи 19 законодательства (52-ФЗ) по виду деятельности «Распределение воды» (%)	–0,20	–3,44	0,03
Изменение (Δ) за 2014–2018 гг. заболеваемости населения субъекта РФ, ассоциированной с качеством питьевой воды, предотвращенной деятельностью Роспотребнадзора (случаев на 1000 человек)	–1,48	–1,37	9,32
Изменение (Δ) за 2014–2018 гг. смертности населения субъекта РФ, ассоциированной с качеством питьевой воды, предотвращенной деятельностью Роспотребнадзора (случаев на 1000 человек)	–0,02	–0,05	0,09
Отношение валового регионального продукта на душу населения в 2017 г. к 2014 г. (с учетом инфляции), кол-во раз	0,92	1,07	0,96

В состав **первого кластера** вошли 44 субъекта Российской Федерации. Для этих регионов характерно увеличение (в среднем на 3,08 %) доли населения, обеспеченного доброкачественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения, значительное снижение дополнительных случаев заболеваемости (на 4,7 случая на 1000 человек) и смертности (на 0,04 случая на 1000 человек) населения, ассоциированных с качеством питьевой воды, а также некоторое снижение частоты выявленных нарушений статьи 19 Федерального закона № 52-ФЗ при осуществлении деятельности, связанной со сбором, очисткой и распределением воды (на 0,44 и на 0,20 % соответственно). Деятельность Роспотребнадзора по предотвращению и снижению ассоциированной с качеством питьевой воды смертности и заболеваемости населения на территории ре-

гионов **первого кластера** характеризуется уменьшением анализируемых показателей на 0,02 и 1,48 % соответственно. Также на этих территориях за анализируемый период снизился (в 0,92 раза) показатель валового регионального продукта на душу населения.

В целом данный тип регионов характеризуется достаточно благоприятными тенденциями по увеличению доли населения, обеспеченного качественной питьевой водой, снижению заболеваемости и смертности населения, ассоциированной с качеством питьевой воды, однако эффективность деятельности Роспотребнадзора по предотвращению загрязнения питьевой воды и снижению ассоциированных нарушений здоровья населения этих регионах снижается.

Кроме того, среднекластерное значение эффективности деятельности службы (по критерию пре-

дотраченных потерь ВРП, связанных с качеством питьевой воды) в 2018 г. самое минимальное среди кластеров и составило 40,71 руб. на 1 руб. затрат (в среднем по РФ – 58,47 руб. на 1 руб. затрат). Самые высокие значения эффективности деятельности службы отмечаются, в порядке убывания, в Тюменской области, Пермском крае и Тульской области (127,93–115,29 руб. на один рубль затрат).

Ситуация в регионах первого типа требует планомерного наращивания эффективности деятельности службы по улучшению качества питьевой воды, в том числе с применением риск-ориентированного подхода.

Во **второй кластер** вошли 13 субъектов РФ: город Санкт-Петербург, Еврейская автономная область, Иркутская область, Ненецкий автономный округ, Новосибирская область, Республика Дагестан, Республика Калмыкия, Республика Карелия, Республика Саха (Якутия), Тверская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Республика Крым, г. Севастополь (см. рисунок).

Регионы данного типа отличаются самым большим «разбросом» средних значений показателей в кластерах (см. таблицу): снижением доли населения, обеспеченного доброкачественной водой из систем централизованного водоснабжения (–1,76 %); ростом смертности (+0,08 случая на 1000 человек) и заболеваемости (+11,37 случая на 1000 человек) населения, ассоциированной с качеством питьевой воды; снижением частоты выявленных нарушений статьи 19 федерального закона № 52-ФЗ по виду деятельности «Сбор и очистка воды» (–0,48 %) и «Распределение воды» (–3,44 %); уменьшением числа смертей и заболеваний, ассоциированных с качеством питьевой воды, предотвращенных действиями Роспотребнадзора (на 1,37 случая на 1000 человек и на 0,05 случая на 1000 человек соответственно); незначительным ростом валового регионального продукта на душу населения в 2017 г. по сравнению с 2014 г. (в 1,07 раза).

Среднекластерное значение эффективности деятельности службы в 2018 г. во втором кластере выше, чем в первом, – 48,09 руб. на один рубль затрат, но ниже, чем в среднем по России. Самые высокие значения эффективности деятельности службы в 2018 г. отмечаются, в порядке убывания, в городе Санкт-Петербурге, Ханты-Мансийском автономном округе, городе Севастополе (116,02–77,75 руб. на один рубль затрат).

Таким образом, **второй тип** регионов требует разработки и реализации срочных мер, направленных на снижение ассоциированных с качеством питьевой воды нарушений здоровья, расширение использования риск-ориентированного подхода и повышение эффективности деятельности службы.

В **третий кластер** вошли 28 субъектов РФ с наиболее высокими темпами увеличения доли населения, обеспеченного доброкачественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения.

Для регионов, входящих в состав **третьего кластера**, кроме указанного выше, характерно некое снижение смертности и заболеваемости населения, ассоциированных с качеством питьевой воды (–0,01 случая на 1000 человек и – 0,19 случая на 1000 человек соответственно).

Также на территории регионов третьего типа наблюдается незначительное снижение частоты нарушений по виду деятельности «Сбор и очистка воды» (–0,20 %) и небольшой рост данного показателя в сфере деятельности «Распределение воды» (+0,03 %).

Субъекты РФ, отнесенные к третьему кластеру, характеризуются некоторым снижением валового регионального продукта на душу населения, произведенного в 2017 г., по сравнению с 2014 г. (в 0,96 раза).

Для данного типа территорий характерны самые высокие уровни показателей, характеризующих эффективность деятельности Роспотребнадзора по предотвращению смертности и заболеваемости, ассоциированной с качеством питьевой воды (+0,09 случая на 1000 человек и +9,32 случая на 1000 человек соответственно).

Среднекластерное значение эффективности деятельности службы в 2018 г. в третьем кластере самое высокое среди кластеров – 60,62 руб. на один рубль затрат, и на уровне среднероссийского значения (58,47 руб. на один рубль затрат). Самые высокие значения данного показателя отмечаются, в порядке убывания, в городе Москве, Кемеровской, Амурской, Курской и Орловской областях (194,47–100,20 руб. на один рубль затрат).

В целом регионы **третьего типа** характеризуются самыми высокими показателями доли населения, обеспеченного качественной питьевой водой; стабильно низкими показателями изменения уровня заболеваемости и смертности населения, ассоциированных с качеством питьевой воды; высокой результативностью действий Роспотребнадзора по предотвращению данных нарушений здоровья населения и их эффективностью (60,62 руб. на один рубль затрат в среднем по кластеру), незначительным снижением валового регионального продукта на душу населения в динамике с 2014 г.

Выводы и рекомендации:

1. В результате исследования установлено, что к приоритетным для Российской Федерации химическим веществам, содержание которых в питьевой воде в 2014–2018 гг. превышало гигиенические нормативы более чем в 5 % проб, можно отнести: бром, кремний, литий, железо, натрий, хлороформ, магний, бор, марганец, стронций, сульфиды и сероводород и другие соединения.

2. В рамках социально-гигиенического мониторинга качества питьевой воды необходимо усилить контроль над содержанием химических веществ 1-го класса опасности, включая хлорорганические соединения (хлороформ, бромдихлорметан, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан, тетра-хлорметан, тетрахлорэтилен и др.) и мышьяк.

3. Наибольший вклад в формирование дополнительных случаев заболеваемости, ассоциированной с неудовлетворительным качеством воды системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, вносят превышения гигиенических нормативов содержания в питьевой воде хлора и хлорорганических соединений, аммиака и аммоний-иона, железа, марганца, мышьяка, никеля, меди, а также микробиологическое загрязнение воды.

4. За последние пять лет (2014–2018 гг.) наблюдается устойчивый рост доли населения РФ, обеспеченного безопасной питьевой водой, подаваемой с использованием централизованных систем питьевого водоснабжения. Обеспеченность населения Российской Федерации питьевой водой, соответствующей требованиям безопасности, в 2018 г. составила 91,4 %, что выше уровня показателя 2014 г. на 2,0 %.

5. Кластерный анализ по комплексу показателей, характеризующих эффективность деятельности Роспотребнадзора в отношении объектов надзора, осуществляющих деятельность в сфере «Сбор и очистка воды» и «Распределение воды», позволил разделить все субъекты РФ на три кластера (три типа территорий):

– регионы, вошедшие в состав **первого кластера**, характеризуются достаточно благоприятными тенденциями по увеличению доли населения, обеспеченного качественной питьевой водой, снижению заболеваемости и смертности населения, ассоциированной с качеством питьевой воды, однако эффективность деятельности Роспотребнадзора в этих регионах за период 2014–2018 гг. несколько снизилась. Необходим планомерный рост эффективности деятельности службы в сфере повышения качества питьевой воды;

– регионы **второго типа** характеризуется ростом смертности и заболеваемости населения, ассоциированной с качеством питьевой воды, низкой эффективностью действий Роспотребнадзора по ее снижению, высокими темпами роста валового регионального продукта на душу населения. Этот тип регионов требует разработки и реализации срочных мер, направленных на снижение ассоциированных

с качеством питьевой воды нарушений здоровья, расширение использования риск-ориентированного подхода и повышение эффективности деятельности службы;

– регионы **третьего типа** характеризуются самыми оптимальными показателями результативности и эффективности деятельности службы: самыми высокими показателями доли населения, обеспеченного качественной питьевой водой; стабильно низкими показателями изменения уровня заболеваемости и смертности населения, ассоциированных с качеством питьевой воды; высокой результативностью действий Роспотребнадзора по предотвращению данных нарушений здоровья населения и их эффективностью (60,62 руб. на один рубль затрат в среднем по кластеру), незначительным снижением валового регионального продукта на душу населения в динамике с 2014 г.

6. В среднем по РФ эффективность деятельности службы по критерию предотвращенных потерь ВРП, связанных с качеством питьевой воды, в 2018 г. составила 58,47 руб. на один рубль затрат. Самые высокие значения по данному показателю характерны для третьего кластера, самые низкие – для первого (40,71 руб. на один рубль затрат).

7. С учетом региональных особенностей и результатов типологизации территорий в субъектах РФ требуется разработка региональных планов действий, направленных на сохранение уже достигнутых уровней обеспеченности населения качественной питьевой водой, совершенствование механизмов контрольно-надзорной деятельности с широким применением риск ориентированного подхода, ориентацию на достижение целевых показателей национальных проектов и федеральных программ (в частности федерального проекта «Чистая вода» национального проекта «Экология»).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Гигиеническое обоснование управленческих решений с использованием интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности и эпидемиологической безопасности / Ю.А. Рахманин, А.В. Мельцер, А.В. Киселев, Н.В. Ерастова // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 302–305.
2. Кузнецов К.С., Белкина А.А., Ядрова А.А. Оценка качества питьевой воды, подаваемой из централизованных систем водоснабжения в г. Москва (Россия) // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 681–685.
3. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Приморского края / П.Ф. Кикун, Л.В. Кислицына, В.Д. Богданова, К.М. Сабирова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 94–101.
4. Особенности развития метаболических нарушений у детского населения, проживающего в условиях хронической пероральной экспозиции хлорорганических соединений / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, С.В. Клейн, А.Ю. Вандышева, С.А. Вековшина // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 303, № 6. – С. 40–44.
5. Четвёркина К.В., Клейн С.В., Чигвинцев В.М. Гигиеническая оценка динамики экспозиции хлороформа в Пермском крае и ее воздействие на формирование у детей заболеваемости по классу болезней крови, кроветворной системы и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 29–34.

6. Значение национального проекта «Экология» для экологического благополучия российского населения / А.Н. Аверин, В.П. Ляхов, С.А. Евтушенко, Т.А. Нувахов // Наука и образование: хозяйство и экономика; предпринимательство; право и управление. – 2019. – Т. 107, № 4. – С. 131–134.
7. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Опыт методической поддержки и практической реализации риск-ориентированной модели санитарно-эпидемиологического надзора: 2014–2017 гг. // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 5–9.
8. Концептуальная постановка и опыт решения задачи оптимизации контрольно-надзорной деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / Н.В. Зайцева, Д.А. Кириянов, И.В. Май, П.З. Шур, М.Ю. Цинкер // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 10–15.
9. Риск-ориентированный надзор как основа обеспечения безопасности питьевой воды: Проблемы и возможности / А.В. Тулакин, С.И. Плитман, Г.П. Амплеева, О.С. Пивнева // Научно-практический журнал. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 28–31.
10. Риск-ориентированный подход к организации контроля качества питьевой воды / Е.Д. Нефедова, М.М. Хмяляйнен, И.Б. Ковжаровская, Г.В. Шевчик // Водоснабжение и санитарная техника. – 2018. – № 3. – С. 5–9.
11. Концептуальные и методические аспекты повышения эффективности контрольно-надзорной деятельности на основе оценки опасности объекта с позиций риска причинения вреда здоровью населения / Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кириянов, А.С. Сбоев, Е.Е. Андреева // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 12. – С. 4–7.
12. Клейн С.В., Зайцева Н.В., Май И.В., Кириянов Д.А. Анализ структуры и пространственного распределения потенциальных рисков причинения вреда здоровью при осуществлении хозяйственной деятельности в сфере «Сбор и очистка воды» // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2018. – С. 154–161.
13. Сбоев А.С., Вековщина С.А. К проблеме оценки и повышения результативности и эффективности контрольно-надзорных мероприятий при обеспечении населения Пермского края безопасной питьевой водой // Здоровье семьи – 21 век. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 116–135.
14. Методические подходы к оценке результативности и экономической эффективности риск-ориентированной контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора / Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З., Шур Д.А. Кириянов // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 1. – С. 4–13.
15. Селюнина С.В., Зайцева Н.В., Цинкер М.Ю. Расчет экономических потерь от заболеваемости населения, ассоциированной с негативным воздействием факторов среды обитания, субъектов Российской Федерации, на территории которых размещены объекты хранения и уничтожения химического оружия // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – Т. 270, № 9. – С. 15–20.
16. Селюнина С.В., Зайцева Н.В. Оценка дополнительной смертности и заболеваемости населения Кировской области как основных показателей, характеризующих ущерб для здоровья от загрязнения окружающей среды // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – Т. 262, № 1. – С. 13–16.
17. Методические подходы к расчету фактических и предотвращенных медико-демографических и экономических потерь, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания / А.Ю. Попова, Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кириянов // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 95–99.
18. О научно-методическом обеспечении оценки результативности и эффективности контрольно-надзорной деятельности Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека / А.Ю. Попова, И.В. Брагина, Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, О.В. Митрохин, Д.В. Горяев // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 5–9.
19. Методические аспекты и результаты оценки демографических потерь, ассоциированных с вредным воздействием факторов среды обитания и предотвращаемых действиями Роспотребнадзора, в регионах Российской Федерации / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, Д.А. Кириянов // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 301, № 4. – С. 15–20.
20. Методические подходы к исследованию результативности и резервов управления в системе Роспотребнадзора по критериям предотвращенных потерь здоровья населения Российской Федерации / Н.В. Зайцева, Д.А. Кириянов, М.Ю. Цинкер, В.Г. Костарев // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 125–134.

Качество питьевой воды: факторы риска для здоровья населения и эффективность контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора / Н.В. Зайцева, А.С. Сбоев, С.В. Клейн, С.А. Вековщина // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 44–55. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.05



DRINKING WATER QUALITY: HEALTH RISK FACTORS AND EFFICIENCY OF CONTROL AND SURVEILLANCE ACTIVITIES BY ROSPOTREBNADZOR

N.V. Zaitseva^{1,2,3}, A.S. Sboev⁴, S.V. Kleyn^{1,2}, S.A. Vekovshinina¹

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

²Perm State University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

³Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

⁴Informational methodical center, 19A Varshavskoe shosse, Moscow, 117105, Russian Federation

The paper dwells on issues related to quality of drinking water from centralized water supply systems; spotting out priority health risk factors; and assessing efficiency of control and surveillance activities performed by Rospotrebnadzor in the sphere of drinking water supply to the RF population.

It was detected that in most RF regions control activities performed within social-hygienic monitoring mainly covered contents of substances belonging to the 3rd and 4th hazard categories in drinking water while contents of the 1st hazard category substances were controlled only in several RF regions. The highest shares of samples exceeding hygienic standards as per contents of the 1st hazard category substances were detected for such dangerous chemicals as chloroform, bromodichloromethane, trichloroethylene, 1,2-dichloroethane, tetrachloromethane, tetrachloroethylene, and arsenic.

Chlorine and chlorinated organic compounds, ammonium and chemicals that contain ammonium ion, iron, manganese, arsenic, nickel, and copper compounds, as well as microbiological contamination of water remain priority risk factors with the greatest contribution made into additional incidence associated with poor quality of drinking water taken from communal water supply systems. On average in the RF, in 2018 efficiency of Rospotrebnadzor activities estimated as per prevented GRP (gross regional product) losses caused by drinking water quality amounted to 70.1 ± 10.1 ruble per 1 ruble of costs. The highest values of the criterion were registered for the 3rd cluster (67.7 ruble per 1 ruble of costs); the lowest ones, for the 1st cluster (47.4 rubles per 1 ruble of costs).

Taking into account region peculiarities and different types of territories, it is necessary to develop specific regional programs and action plans aimed at preserving already obtained levels of population provision with qualitative drinking water, improving control and surveillance activities with wide implementation of risk-oriented approach, achieving targets fixed in national project and federal programs.

Key words: water supply, drinking water quality, risk factors, efficiency, control and surveillance activities.

References

1. Rakhmanin Yu.A., Mel'tser A.V., Kiselev A.V., Erastova N.V. Hygienic substantiation of management decisions with the use of the integral assessment of drinking water on indices of chemical harmlessness and epidemiological safety. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 4, pp. 302–305.
2. Kuznetsov K.S., Belkina A.A., Yadrova A.A. Assessment of the quality of drinking water supplied from centralized water supply systems in Moscow (Russia). *Mezhdunarodnyi studentcheskii nauchnyi vestnik*, 2018, vol. 4, no. 4, pp. 681–685.
3. Kiku P.F., Kisilitsyna L.V., Bogdanova V.D., Sabirova K.M. Hygienic evaluation of the quality of drinking water and risks for the health of the population of the primorye territory. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 94–101.
4. Luzhetskyy K.P., Ustinova O.Yu., Kleyn S.V., Vandyshcheva A.Yu., Vekovshinina S.A. Features of the development of metabolic violations in children population, residing in conditions of chronic peroral exposure of chlororganic compounds. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 303, no. 6, pp. 40–44.
5. Chetverkina K.V., Klein S.V., Chigvintsev V.M. Hygienic assessment of dynamics of chloroform exposition in perm region and it's impact on causing diseases of the blood, blood-forming organs and certain disorders involving immune mechanism among children. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 1, pp. 29–34.

© Zaitseva N.V., Sboev A.S., Kleyn S.V., Vekovshinina S.A., 2019

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

Aleksandr S. Sboev – Head, Chief Medical Officer in the Perm Krai (e-mail: urpn@59.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (342) 239-35-63).

Svetlana V. Kleyn – Doctor of Medical Science, head of the department of methods for sanitary analysis and monitoring (e-mail: kleyn@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-5713>).

Svetlana A. Vekovshinina – Head of Laboratory for conformity assessment techniques and consumer inspections (e-mail: veksa@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4833-0792>).

6. Averin A.N., Lyakhov V.P., Evtushenko S.A., Nuvakhov T.A. Discusses the importance of a national project in the field of the environment for the environmental well-being of the Russian people. *Nauka i obrazovanie: khozyaistvo i ekonomika; predprinimatel'stvo; pravo i upravlenie*, 2019, vol. 107, no. 4, pp. 131–134.
7. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., May I.V. Experience of methodological support and practical implementation of the risk-oriented model of sanitary-epidemiological surveillance in 2014–2017. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 1, pp. 5–9.
8. Zaitseva N.V., Kir'yanov D.A., May I.V., Shur P.Z., Tsinker M.Yu. Conceptual assignment and experience of the task solution for optimization of supervisory activities in the field of sanitary and epidemiological welfare of the population. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 10–15.
9. Tulakin A.V., Plitman S.I., Ampleeva G.P., Pivneva O.S. Risk-orientirovannyi nadzor kak osnova obespecheniya bezopasnosti pit'voi vody: Problemy i vozmozhnosti [Risk-oriented surveillance as a basis for providing drinking water safety: Issues and opportunities]. *Nauchno-prakticheskii zhurnal*, 2018, vol. 21, no. 3, pp. 28–31.
10. Nefedova E.D., Khyamyalyainen M.M., Kovzharovskaya I.B., Shevchik G.V. Risk-oriented approach to the arrangement of drinking water quality control. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*, 2018, no. 3, pp. 5–9.
11. Zaitseva N.V., May I.V., Kir'yanov D.A., Sboev A.S., Andreeva E.E. Conceptual and methodological aspects of improving the effectiveness of control and supervisory activities based on hazard and risk assessment and estimation of harm to health of the population. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2014, no. 12, pp. 4–7.
12. Klein S.V., Zaitseva N.V., May I.V., Kir'yanov D.A. Analiz struktury i prostranstvennogo raspredeleniya potentsial'nykh riskov prichineniya vreda zdorov'yu pri osushchestvlenii khozyaistvennoi deyatel'nosti v sfere «Sbor i ochistka vody» [Analysis of structure and spatial distribution of potential health risks caused by economic activities involving water intake and purification]. *Aktual'nye voprosy analiza riska pri obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya i zashchity prav potrebitel'ei: materialy VIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds., Perm, 2018, pp. 154–161.
13. Sboev A.S., Vekovshinina S.A. To the problem of the assessment and increase of the effectiveness of control-supervisory arrangements providing Perm region population with clear drinking water. *Zdorov'e sem'i – 21 vek*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 116–135.
14. Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A. Methodological approaches for assesment performance and economical efficiency of the risk-oriented control and supervision of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance (Rospotrebnadzor). *Health Risk Analysis*, 2014, no. 1, pp. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2014.1.01.eng
15. Selyunina S.V., Zaitseva N.V., Tsinker M.Yu. Calculation of economic loss from population mortality associated with the negative effects of environmental factors on the territories of subjects of the Russian Federation with placed objects for storage and destruction of chemical weapons. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, vol. 270, no. 9, pp. 15–20.
16. Selyunina S.V., Zaitseva N.V. Assessment of excess mortality and morbidity of the Kirov region as the main indicators characterizing the health damage from pollution. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, vol. 262, no. 1, pp. 13–16.
17. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., May I.V., Kir'yanov D.A. Methodological approaches to the calculation of actual and prevented as a result of the control and supervisory activities, medical-demographic and economic 95 losses, associated with the negative impact of environmental factor. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no 7, pp. 95–99.
18. Popova A.Yu., Bragina I.V., Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z., Mitrokhin O.V., Goryaev D.V. On the scientific and methodological support of the assessment of the performance and effectiveness of the control and supervision activity of the Federal Service For Surveillance On Consumer Rights Protection And Human Wellbeing. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 5–9.
19. Zaitseva N.V., May I.V., Klein S.V., Kiryanov D.A. Methodological aspects and results of estimation of demographic loss associated with harmful influence of environment factors and preventive activities of Rospotrebnadzor in regions of the Russian Federation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 301, no. 4, pp. 15–20.
20. Zaitseva N.V., Kir'yanov D.A., Tsinker M.Yu., Kostarev V.G. Methodical approach to the investigation of reserves in the performance and management in the system of federal service for surveillance over consumer rights protection and human well-being (Rospotrebnadzor) as according to prevented health losses in the population of the Russian Federation. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 125–134.

Zaitseva N.V., Sboev A.S., Kleyn S.V., Vekovshinina S.A. Drinking water quality: health risk factors and efficiency of control and surveillance activities by rospotrebnadzor. Health Risk Analysis, 2019, no. 2, pp. 44–55. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.05.eng

Получена: 18.06.2019

Принята: 19.06.2019

Опубликована: 30.06.2019



ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

О.А. Маклакова^{1,2}

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

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Проведено когортное исследование 114 детей, которые были разделены на три группы: группу наблюдения А составили 47 человек, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом, фенолом, формальдегидом и взвешенными частицами. Группу наблюдения В составили 45 человек, проживающих на территории с аэрогенным воздействием металлов (ванадий и марганец). Группу сравнения составили 22 ребенка с территории санитарно-гигиенического благополучия.

Установлено, что в условиях аэрогенного воздействия бензола, фенола, формальдегида и взвешенных веществ у 87,2 % детей в возрасте 4–6 лет встречался аллергический ринит, а у 2/3 детей с болезнями органов дыхания развивалась вторичная иммунная недостаточность. К младшему школьному возрасту вероятность развития аллергического ринита, бронхиальной астмы, рецидивирующего бронхита и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта возросла в 4,6–7,9 раза. К 11–14-летнему возрасту отмечался рост частоты встречаемости хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в 14,5 раза, а вероятность формирования вторичного иммунодефицитного состояния и расстройства вегетативной нервной системы была выше в 6,0–6,6 раза.

Отмечено, что в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами у 65,8 % дошкольников диагностировались хронические заболевания лимфоидной ткани носоглотки, риск сочетания болезней органов дыхания и патологии нервной системы у них был выше в 1,9 раза. К 7–10 годам вероятность развития аллергического ринита, патологии лимфоидной ткани носоглотки и функциональных нарушений пищеварительной системы увеличилась в 3,9–5,3 раза. К старшему школьному возрасту у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания риск развития вегетативной дистонии и вторичной иммунной недостаточности возрастает в 2,7–3,0 раза.

Ключевые слова: дети, заболевания органов дыхания, коморбидная патология, взвешенные частицы, бензол, фенол, формальдегид, металлы, когортное исследование.

В течение нескольких десятилетий болезни органов дыхания стабильно занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости детей в возрасте до 14 лет. В разные возрастные периоды на долю этой патологии приходится 45,8–59,4 % [1–3]. В 2017 г. в Российской Федерации распространенность впервые выявленной респираторной патологии составила 117 449,94 случая на 100 тысяч детского населения. При этом в 51 субъекте Федерации, в том числе и в Пермском крае, уровень патологии превышал общероссийские показатели¹.

Проведенные эпидемиологические исследования показывают, что на состояние здоровья населения оказывают негативное влияние техногенные факторы среды обитания, а согласно данным ВОЗ, каждое третье заболевание в детском возрасте обусловлено вредным воздействием факторов внешней среды [4–7]. Увеличение количества автотранспорта и деятельность предприятий приводят к интенсивному загрязнению атмосферного воздуха крупных промышленных центров смесью химических веществ, содержащей взвешенные

© Маклакова О.А., 2019

Маклакова Ольга Анатольевна – заведующий консультативно-поликлиническим отделением, доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: olga_mcl@ferisk.ru; тел.: 8 (342) 236-80-984; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

¹Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году: статистические материалы / Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2018. – Ч. V. – С. 143.

вещества, металлы, ароматические углеводороды, формальдегид и другие соединения [8, 9]. Несмотря на то что в последние годы отмечается улучшение показателей качества атмосферного воздуха, в 2017 г. на территории 15 субъектов Российской Федерации выявлялись высокие уровни загрязнения воздушной среды, преимущественно тяжелыми металлами, фенолом, взвешенными веществами².

Согласно многочисленным исследованиям, неблагоприятная экологическая обстановка формирует риск развития нарушений состояния здоровья детского населения, в первую очередь со стороны органов дыхания [4–7, 11–16]. На территориях промышленных городов отмечается более высокий уровень заболеваемости респираторной патологией (до 2,0–4,6 раза), особенно аллергической природы, вторичных иммунодефицитных состояний (до 1,5 раза) [4, 6, 7, 14–17]. Известно, что в условиях негативного воздействия техногенных химических факторов болезни органов дыхания имеют рецидивирующее течение и зачастую сочетаются с несколькими синдромами и заболеваниями [13–16]. Наличие сопутствующей патологии значительно изменяет клиническую картину основного патологического процесса, определяет развитие характера и тяжести осложнений, что весьма затрудняет лечебно-диагностический процесс и ухудшает качество жизни больного [4, 16–18].

Таким образом, в настоящее время оценка риска развития коморбидной патологии у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания в условиях аэрогенного воздействия химических веществ техногенного происхождения является одной из актуальных задач профилактической медицины.

Цель исследования – по результатам когортного исследования оценить структуру и динамику развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей, проживающих на территориях с загрязнением атмосферного воздуха различными химическими веществами техногенного происхождения.

Материалы и методы. Проведено двунаправленное когортное исследование детей, проживающих в различных условиях комбинированного аэрогенного воздействия химических факторов среды обитания, по изучению особенностей развития у них заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии. В исследование методом случайной выборки были включены дети, проходившие стационарное лечение и динамическое диспансерное наблюдение в течение 2000–2017 гг. в Федеральном научном центре меди-

ко-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения. Было сформировано три когорты пациентов.

Группу наблюдения А составили 47 детей (55,3 % мальчиков и 44,7 % девочек, средний возраст во время обследования $5,33 \pm 0,35$ г.), родившихся и постоянно проживающих в промышленном городе Пермского края. Согласно данным социально-гигиенического мониторинга, проведенного Центром гигиены и эпидемиологии в Пермском крае, в 2000–2016 гг. на территории проживания детей группы наблюдения А максимальные разовые концентрации взвешенных частиц в воздухе составляли 1,6–2,8 ПДК, фенола – 1,5–3,5 ПДК; формальдегида – до 2,2 ПДК; бензола – до 14,7 ПДК. Среднегодовые концентрации фенола находились на уровне 1,3–2,3 ПДК_{сс}, взвешенных частиц – 1,1–1,3 ПДК_{сс}, содержание формальдегида – 1,4–3,0 ПДК_{сс} (в 2011–2013 гг.).

Группа наблюдения В включала 45 детей (51,1 % мальчиков и 48,9 % девочек, средний возраст $5,66 \pm 0,29$ г.), постоянно проживающих в городе Пермского края с функционирующим предприятием черной металлургии. Согласно гигиенической оценке качества атмосферного воздуха по результатам исследований, проведенных специалистами Центра гигиены и эпидемиологии в Пермском крае в рамках социально-гигиенического мониторинга и сотрудниками Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения в 2010–2013, 2015 гг., на территории проживания детей группы наблюдения В установлено превышение гигиенических нормативов в селивной застройке города по содержанию соединений марганца (до 2,19 ПДК_{сс}) и ванадия (до 1,2 ПДК_{сс}), концентрация взвешенных веществ находилась на уровне до 0,6 ПДК_{сс}.

В группу сравнения вошли 22 ребенка (54,5 % мальчиков и 45,5 % девочек, средний возраст $5,93 \pm 0,30$ г.), проживающих в условиях санитарно-гигиенического благополучия. Группы были сопоставимы по половозрастному и социальному критериям.

Период когортного наблюдения составил от 4 до 10 лет. Второе обследование было проведено в возрасте 7–10 лет у 37 детей группы наблюдения А (средний возраст $8,27 \pm 0,32$ г.), 38 детей группы наблюдения В (средний возраст $8,43 \pm 0,42$ г.) и 16 человек группы сравнения (средний возраст $8,67 \pm 0,46$ г.). В возрасте 11–14 лет третье обследование прошли 46 детей (группа наблюдения А – 16 человек, группа наблюдения В – 18, группа сравнения – 12).

² 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. 268.

Медико-биологические исследования осуществлялись в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (1975) и Национальном стандарте РФ ГОСТ-Р 52379-2005³. Обследование включало медико-социальное анкетирование, анализ амбулаторных карт развития (форма № 112/у), врачебный осмотр (педиатра, невролога, оториноларинголога, аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога), лабораторную диагностику (общеклинический, биохимический, иммунологический анализы крови), функциональные и инструментальные методы исследования (спирография, электрокардиография, кардиоинтервалография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости). Исследования проводились по стандартным методикам.

Статистический анализ включал стандартные методы описательной статистики, расчет отношения шансов, относительного риска и 95%-ного доверительного интервала с оценкой достоверности различий по критерию χ^2 Пирсона и критерию Фишера. За уровень статистической значимости принимали вероятность, рассчитанную с помощью t -критерия Стьюдента, равную $p \leq 0,05$ [20].

Результаты и их обсуждение. По результатам первого обследования в дошкольном возрасте установлено, что у детей в группах А и В преобладали аллергические заболевания верхних дыхательных путей (J30.0, J30.3, J31.0), которые встречались в 1,3 раза чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,05$) (табл. 1). Выявлено, что бронхиальная астма (J45.0) и рецидивирующий бронхит (J39.8, J44.8) регистрировались в 1,7 раза чаще в группе наблюдения А, а хронические лимфопролиферативные заболевания носоглотки (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3) – в 2,1 раза

чаще в группе наблюдения В, чем в группе сравнения ($p = 0,05-0,007$).

Установлено, что в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом, фенолом, формальдегидом и взвешенными веществами вероятность развития аллергического ринита у детей дошкольного возраста была выше в 14,6 раза ($OR = 14,64$; $DI = 4,24-50,62$), а в условиях негативного аэрогенного воздействия металлов вероятность формирования гипертрофии небных миндалин и аденоидов – в 4,3 раза ($OR = 4,29$; $DI = 1,44-12,75$), чем на территории санитарно-гигиенического благополучия.

Вторичная иммунная недостаточность (D83.9) диагностирована у 70,2 % детей в возрасте 4–6 лет в группе наблюдения А, что было в 1,3 раза чаще, чем в группе наблюдения В, и в 1,4 раза – чем в группе сравнения ($p = 0,06-0,04$) (см. табл. 1). Вегетативные дисфункции (G90.8) регистрировались в 1,4 раза чаще у детей группы наблюдения В, чем в группе сравнения ($p = 0,05$). Функциональная патология пищеварительного тракта (K30, K83.8, K86.8) у детей дошкольного возраста в группах наблюдения А и В встречалась с одинаковой частотой и в 1,4–1,3 раза чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,04-0,014$). В целом вероятность развития функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в условиях аэрогенного загрязнения техногенными химическими веществами у детей в возрасте 4–6 лет была в 3,3–4,6 раза выше (в группе наблюдения А – $OR = 4,57$; $DI = 1,28-16,32$ и в группе наблюдения В – $OR = 3,27$; $DI = 1,00-10,66$).

В ходе исследования установлено, что в возрасте 4–6 лет у 2/3 детей с заболеваниями органов дыхания в группе А диагностировалась вторичная

Таблица 1

Заболеваемость у детей в возрасте 4–6 лет (первое обследование), %

Нозология	Группа наблюдения		Группа сравнения	Достоверность различий		
	А	В		p_1	p_2	p_3
Хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин, аденоидов (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3)	42,6	65,8	31,8	0,39	0,007	0,026
Аллергический ринит, поллиноз (J30.0, J30.1, J30.3)	87,2	86,8	68,2	0,05	0,05	0,96
Рецидивирующий бронхит, трахеит (J39.8, J44.8)	6,4	7,9	0	0,31	0,30	0,78
Бронхиальная астма (J45.0)	57,4	47,4	36,4	0,06	0,78	0,34
Общий переменный иммунодефицит вторичный (D83.9)	70,2	52,6	50,0	0,06	0,80	0,04
Расстройства вегетативной нервной системы (G90.8)	61,7	71,1	54,5	0,57	0,05	0,34
Функциональная диспепсия, дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит (K30, K83.8, K86.8)	88,9	85,1	63,6	0,014	0,04	0,59
Хронический гастрит, хронический гастродуоденит (K29.5, K29.9)	4,3	11,1	9,1	0,29	0,32	0,15

Примечание: p_1 – достоверность различий между группой наблюдения А и группой сравнения; p_2 – достоверность различий между группой наблюдения В и группой сравнения; p_3 – достоверность различий между группой наблюдения А и группой наблюдения В.

³ ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт РФ. Надлежащая клиническая практика (ICH E6 GCP) [Электронный ресурс]. – М.: Стандартинформ, 2005. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> (дата обращения: 26.01.2019).

иммунная недостаточность, что было в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p = 0,04$). В условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами у 71,1 % детей болезни органов дыхания сочетались с вегетативной дистонией. В группе сравнения таких детей было в 1,4 раза меньше ($p = 0,05$). Относительный риск развития патологии нервной системы у детей с хроническими респираторными заболеваниями в группе наблюдения В составил 1,86 ($RR = 1,86$; 95%-ный DI : 1,16–2,99).

При втором контрольном обследовании у детей в условиях аэрогенного воздействия химических веществ техногенного происхождения отмечалось увеличение количества респираторной патологии (табл. 2). На территориях наблюдения сохранялась высокая распространенность аллергического ринита, которая в 1,4–1,5 раза была выше таковой в группе сравнения ($p = 0,043–0,01$). Установлено, что вероятность развития аллергического ринита была в 6,8 раза выше у детей группы наблюдения А ($OR = 6,80$; $DI = 1,44–32,20$) и в 3,9 раза выше у детей группы наблюдения В ($OR = 3,96$; $DI = 0,99–15,77$). Заболевания лимфоидной ткани носоглотки диагностировались у 2/3 младших школьников, проживающих в условиях негативного аэрогенного воздействия металлов, превышая статистически значимо в 2,1 раза показатель группы сравнения ($p = 0,019$) и в 1,4 раза – уровень группы наблюдения А. Установлено, что вероятность развития хронических лимфопролиферативных заболеваний носоглотки у детей младшего школьного возраста группы наблюдения В была в 4,2 раза выше ($OR = 4,23$; $DI = 1,21–14,79$).

Отмечено, что распространенность хронической аллергической патологии нижних отделов дыхательных путей (J45.0, J39.8, J44.8) на территории с загрязнением атмосферного воздуха бензолом, фенолом, формальдегидом и взвешенными веществами была в 2,25 раза выше таковой группы сравнения

($p = 0,012$) и в 1,3 раза – группы наблюдения В ($p = 0,08$) (см. табл. 2). Установлено, что у детей младшего школьного возраста в группе наблюдения А вероятность формирования бронхиальной астмы и рецидивирующего бронхита была в 4,6 раза выше ($OR = 4,58$; $DI = 1,30–16,18$), чем на территории санитарно-гигиенического благополучия. Кроме того, в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом, фенолом, формальдегидом и взвешенными веществами частота встречаемости вторичной иммунной недостаточности была в 1,4–1,5 раза выше, чем в группе наблюдения В и группе сравнения ($p = 0,07–0,04$). Выявлено, что на территориях негативного влияния техногенных химических факторов функциональная патология желудочно-кишечного тракта встречалась у 92,1–94,6 % детей в возрасте 7–10 лет, значимо превышая в 1,3–1,4 раза показатель группы сравнения ($p = 0,04–0,02$). Вероятность развития функциональных нарушений пищеварительного тракта в условиях негативного воздействия химических веществ техногенного происхождения у младших школьников была в 5,3–7,9 раза выше (в группе наблюдения А – $OR = 7,95$; $DI = 1,35–46,90$ и в группе наблюдения В – $OR = 5,30$; $DI = 1,09–25,84$), чем на территории санитарно-гигиенического благополучия.

При обследовании детей, достигших старшего школьного возраста, установлено, что распространенность аллергического ринита в условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ оставалась высокой (93,8–83,3 %), превышая в 1,2 раза уровень группы сравнения (66,7 %, $p = 0,06–0,20$) (табл. 3). У 2/3 детей в возрасте 11–14 лет, проживающих на территории аэрогенного воздействия металлов, регистрировались хронические заболевания лимфоидной ткани носоглотки, что было в 2,0–2,1 раза выше показателя группы наблюдения А и группы сравнения ($p = 0,06–0,03$).

Таблица 2

Заболеваемость детей в возрасте 7–10 лет (второе обследование), %

Нозология	Группа наблюдения		Группа сравнения	Достоверность различий		
	А	В		p_1	p_2	p_3
Хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин, аденоидов (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3)	48,6	65,8	31,2	0,24	0,019	0,06
Аллергический ринит, полиноз (J30.0, J30.1, J30.3)	91,9	86,8	62,5	0,01	0,043	0,23
Рецидивирующий бронхит, трахеит (J39.8, J44.8)	10,8	7,9	0	0,23	0,34	0,28
Бронхиальная астма (J45.0)	59,5	47,4	31,2	0,04	0,27	0,29
Общий переменный иммунодефицит вторичный (D83.9)	72,9	52,6	50,0	0,07	0,86	0,04
Расстройства вегетативной нервной системы (G90.8)	67,6	71,1	56,2	0,43	0,29	0,74
Функциональная диспепсия, дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит (K30, K83.8, K86.8)	94,6	92,1	68,7	0,02	0,04	0,33
Хронический гастрит, хронический гастроуденит (K29.5, K29.9)	24,3	31,6	18,7	0,26	0,18	0,48

Примечание: p_1 – достоверность различий между группой наблюдения А и группой сравнения; p_2 – достоверность различий между группой наблюдения В и группой сравнения; p_3 – достоверность различий между группой наблюдения А и группой наблюдения В.

Заболеваемость детей в возрасте 11–14 лет (третье обследование), %

Нозология	Группа наблюдения		Группа сравнения	Достоверность различий		
	А	В		p_1	p_2	p_3
Хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин, аденоидов (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3)	31,3	66,7	33,3	0,31	0,06	0,03
Аллергический ринит, поллиноз (J30.0, J30.1, J30.3)	93,8	83,3	66,7	0,06	0,20	0,28
Рецидивирующий бронхит, трахеит (J39.8, J44.8)	0	8,3	0	–	0,60	–
Бронхиальная астма (J45.0)	62,5	58,3	50,0	0,51	0,65	0,80
Общий переменный иммунодефицит вторичный (D83.9)	68,7	75,0	25,0	0,02	0,007	0,68
Расстройства вегетативной нервной системы (G90.8)	75,0	91,7	33,3	0,03	0,001	0,12
Функциональная диспепсия, дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит (K30, K83.8, K86.8)	100,0	83,3	66,7	0,02	0,29	0,09
Хронический гастрит, хронический гастродуоденит (K29.5, K29.9)	62,5	27,8	25,0	0,05	0,86	0,04

Примечание: p_1 – достоверность различий между группой наблюдения А и группой сравнения; p_2 – достоверность различий между группой наблюдения В и группой сравнения; p_3 – достоверность различий между группой наблюдения А и группой наблюдения В.

Отмечено, что к 11–14 годам частота вторичного иммунодефицита среди детей группы наблюдения А практически осталась на том же уровне, а в группе наблюдения В увеличилась за трехлетний период в 1,4 раза. В группе сравнения произошло снижение этой патологии в 2,0 раза, достигнув статистически значимых различий с показателями групп наблюдения А и В ($p = 0,02–0,007$). Установлено, что вероятность развития вторичной иммунной недостаточности у детей 11–14 лет в условиях загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения была в 6,6–9,0 раза выше (группа наблюдения А – $OR = 6,60$; $DI = 1,23–35,44$ и группа наблюдения В – $OR = 9,0$; $DI = 1,42–57,12$), чем у детей группы сравнения.

К старшему школьному возрасту за 6-летний период наблюдения в 1,2–1,4 раза возросло количество детей с вегетативными нарушениями (см. табл. 3), превысив статистически значимо в 2,3–2,7 раза показатель группы сравнения ($p = 0,03–0,001$). Установлено, что в 11–14-летнем возрасте в условиях загрязнения атмосферного воздуха техногенными химическими веществами вероятность развития вегетативных дисфункций (G90.8) была в 6,0–22,0 раза выше, чем в группе сравнения (группа наблюдения А – $OR = 6,00$; $DI = 1,15–31,23$ и группа наблюдения В – $OR = 22,0$; $DI = 2,05–236,05$). Кроме того, у всех школьников, проживающих на территории с загрязнением атмосферного воздуха бензолом, фенолом, формальдегидом и взвешенными веществами, диагностировалась функциональная патология желудочно-кишечного тракта, а у 2/3 детей – хронические заболевания верхних отделов пищеварительной системы (K29.5, K29.9), что было в 1,2–2,5 раза значимо выше показателей группы сравнения и наблюдения В ($p = 0,05–0,02$). При этом за период наблюдения в группе наблюдения А произошел рост хронической патологии желу-

дочно-кишечного тракта в 14,5 раза, а в сравниваемых группах лишь в 2,5–2,7 раза.

Отмечено, что в старшем школьном возрасте у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания частота встречаемости вторичной иммунной недостаточности в группе наблюдения А была в 2,7 раза, в группе наблюдения В – в 3,0 раза выше, чем на территории санитарно-гигиенического благополучия ($p = 0,02–0,007$). Относительный риск сочетания хронических респираторных заболеваний и вторичного иммунодефицита у детей, проживающих в условиях негативного аэрогенного воздействия металлов, составил 3,0 ($RR = 3,00$; 95%-ный DI : 1,07–8,43). Количество детей, страдающих хронической респираторной патологией и расстройством вегетативной нервной системы, в условиях негативного аэрогенного воздействия техногенных химических веществ было больше в 2,2 раза в группе наблюдения А и в 2,7 раза в группе наблюдения В ($p = 0,03–0,001$). Установлено, что у детей, проживающих на территории аэрогенного воздействия металлов, относительный риск сочетания хронических респираторных заболеваний и вегетососудистой дистонии был максимальным и составил 2,75 ($RR = 2,75$; 95%-ный DI : 1,21–6,23).

Выводы:

1. У большинства детей дошкольного возраста (87,2 %) в условиях негативного загрязнения атмосферного воздуха бензолом, фенолом, формальдегидом и взвешенными веществами диагностируется аллергический ринит, у каждого третьего – бронхиальная астма и рецидивирующий бронхит, при этом в 2/3 случаев болезни органов дыхания сопровождаются вторичной иммунной недостаточностью. За 3–5-летний период когортного наблюдения у детей к 7–10 годам вероятность развития аллергического ринита, бронхиальной астмы и рецидивирующего бронхита возрастает в 4,6–6,8 раза, а вероятность

формирования функциональной патологии желудочно-кишечного тракта – в 7,9 раза. К старшему школьному возрасту отмечается рост частоты встречаемости хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в 14,5 раза, а вероятность формирования вторичного иммунодефицитного состояния и расстройства вегетативной нервной системы выше в 6,0–6,6 раза.

2. В условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами (ванадием и марганцем) каждый третий ребенок в возрасте 4–6 лет имеет хроническое заболевание лимфоидной ткани носоглотки, а у 3/4 детей отмечаются расстройства вегетативной нервной системы, при этом риск сочетания болезней органов дыхания и патологии нервной системы вы-

ше в 1,9 раза. К младшему школьному возрасту у детей возрастает вероятность развития аллергического ринита и патологии лимфоидной ткани носоглотки в 3,9–4,2 раза и в 5,3 раза – функциональных нарушений пищеварительной системы. В старшем школьном возрасте у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания риск развития вегетативной дистонии и вторичной иммунной недостаточности увеличивается в 2,7–3,0 раза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Баранов А.А., Ильин А.Г. Основные тенденции динамики состояния здоровья детей в Российской Федерации. Пути решения проблем // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 6. – С. 12–18.
2. Распространенность болезней органов дыхания среди населения крупного промышленного города / М.Н. Омарова, А.Т. Кенжебаева, А.Н. Жумагулова, Д.Р. Аспетов, Б.Х. Жуматова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12. – Ч. 5. – С. 828–831.
3. Модестов А.А., Сокович О.Г., Терлецкая Р.Н. Современные тенденции заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения Российской Федерации // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 6. – С. 3–8.
4. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / под ред. Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.
5. Гигиеническая оценка окружающей среды и здоровья детей города Пензы / Ю.В. Корочкина, М.В. Перекусихин, В.В. Васильев, Г.В. Пантелеев // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 3. – С. 33–39. DOI: 10.21668/health.risk/2015.3.05
6. Environmental Factors in Children's Asthma and Respiratory Effects / P.D. Sly, M. Kusel, P. Franklin, P.G. Holt // Encyclopedia of Environmental Health. – 2011. – P. 367–379.
7. Peden D.B. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – № 115. – P. 220.
8. Лежнин В.Л., Коньшина Л.Г., Сергеева М.В. Оценка риска для здоровья детского населения, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха выбросами автотранспорта, на примере г. Салехарда // Гигиена и санитария. – 2014. – № 1. – С. 83–86.
9. Гигиеническая оценка неблагоприятных социальных, санитарно-гигиенических факторов окружающей среды на территории Алтайского края / А.А. Ушаков, В.В. Турбинский, И.Г. Пашенко, А.С. Катгунина // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 4. – С. 50–61. DOI: 10.21668/health.risk/2015.4.07
10. Zhang K., Batterman S. Air pollution and health risks due to vehicle traffic // Science of The Total Environment. – 2013. – № 450–451. – P. 307–316.
11. Addendum to the toxicological profile for formaldehyde. – Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology and Environmental Medicine, 2010. – 149 p.
12. Toxicological profile for phenol. – U.S. Department of health and human services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2008. – 268 p.
13. Эпидемиологические исследования в практике экологической педиатрии / В.В. Трошина, Л.С. Намазова-Баранова, С.Ю. Тараканова, Н.З. Зокиров, В.Д. Гладких, С.П. Лось // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5 (2). – С. 745–749.
14. Особенности кардиальных нарушений у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания, ассоциированными с аэрогенным воздействием химических факторов среды обитания / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, Е.С. Беляева, А.А. Щербаков // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 1. – С. 42–48. DOI: 10.21668/health.risk/2016.1.05
15. Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Алексеева А.В. Возрастная структура и динамика заболеваемости болезнями органов дыхания и вегетативной нервной системы у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия химических факторов техногенного происхождения // Гигиена и санитария. – 2017. – № 1. – С. 75–78.
16. Нуриахметова А.Ж., Файзуллина Р.М. Клинико-анамнестические особенности у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями органов дыхания в промышленном регионе // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 3. – С. 67–71.
17. Холматова К.К., Харькова О.А., Гржибовский А.М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. – 2016. – № 4. – С. 56–64.
18. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – Москва, Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

Маклакова О.А. Оценка риска развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения (когортное исследование) // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 56–63. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.06.



ASSESSING RISKS OF RESPIRATORY ORGANS DISEASES AND CO-MORBID PATHOLOGY IN CHILDREN CAUSED BY AMBIENT AIR CONTAMINATION WITH TECHNOGENIC CHEMICALS (COHORT STUDY)

O.A. Maklakova^{1,2}

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

²Perm State University, Россия, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

We conducted a cohort study which included 144 children who were divided into 3 groups. The test group A was made up of 47 children who lived on a territory where ambient air was contaminated with benzene, phenol, formaldehyde, and particulate matter. The test group B included 45 children exposed to aerogenic introduction of metals (vanadium and manganese). The reference group was made up of 22 children who lived on a territory which was safe in terms of its sanitary-hygienic state.

It was detected that 87.2 % children aged 4–6 who were exposed to aerogenic impacts by benzene, phenol, formaldehyde, and particulate matter had allergic rhinitis, and two thirds of children with respiratory organs diseases had secondary immune failure. By the first school year, probability of allergic rhinitis, bronchial asthma, recurrent bronchitis and functional pathologies in the gastrointestinal tract grew by 4.6–7.9 times. When children reached 11–14 years, frequency of chronic diseases in the gastrointestinal tract among them grew by 14.5 times, and probability of secondary immune failure and disorders in the vegetative nervous system was 6.0–6.6 times higher.

It was noted that ambient air contamination with metals resulted in chronic diseases in the lymphoid tissue of the nasopharynx diagnosed in 65.8 % children; children who were exposed to metals in ambient air ran 1.9 times higher risks of combined pathologies in their respiratory organs and the nervous system. When children reached 7–10 years, probability of allergic rhinitis, pathologies in the lymphoid tissue of the nasopharynx, and functional disorders in the digestive system was 3.9–5.3 times higher. Senior schoolchildren who suffered from chronic respiratory organs diseases ran 2.7–3.0 times higher risks of vegetative dystonia and secondary immune failure.

Key words: children, respiratory organs diseases, co-morbid pathology, particulate matter, benzene, phenol, formaldehyde, metals, cohort study.

References

1. Baranov A.A., Il'in A.G. Main trends in children's health dynamics in the Russian Federation. Search for problem solutions. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2011, no. 6, pp. 12–18 (in Russian).
2. Omarova M.N., Kenzhebaeva A.T., Zhumagulova A.N., Aspetov D.R., Zhumatova B.Kh. Respiratory diseases spread among the population of large industrial city. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, no. 12, pp. 828–831 (in Russian).
3. Modestov A.A., Sokovich O.G., Terletskaya R.N. Contemporary tendencies of respiration disease children's morbidity in Russian Federation. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2008, no. 6, pp. 3–8 (in Russian).
4. Gigienicheskie aspekty narusheniya zdorov'ya detei pri vozdeistvii khimicheskikh faktorov sredy obitaniya [Hygienic aspects of the impairment of children's health when exposed to chemical environmental factors]. In: N.V. Zaitseva ed. Perm', Knizhnyi format Publ., 2011, 489 p. (in Russian).
5. Korochkina Yu.V., Perekusikhin M.V., Vasil'ev V.V., Pantelev G.V. Hygienic environmental assessment and health of children in Penza. *Health Risk Analysis*, 2015, no. 3, pp. 33–39. DOI: 10.21668/health.risk/2015.3.05.eng
6. Sly P.D., Kusel M., Franklin P., Holt P.G. Environmental Factors in Children's Asthma and Respiratory Effects. *Encyclopedia of Environmental Health*, 2011, pp. 367–379.
7. Peden D.B. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, no. 115, p. 220.
8. Lezhnin V.L., Kon'shina L.G., Sergeeva M.V. Assessment of children's health risk posed by traffic-related air pollution as exemplified by the city of Salekhard. *Gigiena i sanitariya*, 2014, no. 1, pp. 83–86 (in Russian).
9. Ushakov A.A., Turbinskii V.V., Pashchenko I.G., Katunina A.S. Hygienic assessment of habitat adverse social and sanitary factors in the Altai Krai. *Health Risk Analysis*, 2015, no. 4, pp. 50–61. DOI: 10.21668/health.risk/2015.4.07.eng

© Maklakova O.A., 2019

Ol'ga A. Maklakova – Head of the Advisory and Polyclinic Department, Associate Professor at Human Ecology and Life Activities Safety Department (e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru; tel.: +7(342)236-80-984; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

10. Zhang K., Batterman S. Air pollution and health risks due to vehicle traffic. *Science of The Total Environment*, 2013, no. 450–451, pp. 307–316.
11. Addendum to the toxicological profile for formaldehyde. *Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology and Environmental Medicine*, 2010, 149 p.
12. Toxicological profile for phenol. *U.S. Department of health and human services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 2008, 268 p.
13. Troshina V.V., Namazova-Baranova L.S., Tarakanova S.Yu., Zokirov N.Z., Gladkikh V.D., Los' S.P. Epidemiological researches in practice of ecological pediatrics. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2014, vol. 16, no. 5 (2), pp. 745–749 (in Russian).
14. Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Belyaeva E.S., Shcherbakov A.A. Features of cardiac disorders in children with chronic respiratory diseases associated with aerogenic exposure to chemical environmental factors. *Health Risk Analysis*, 2016, no. 1, pp. 42–48. DOI: 10.21668/health.risk/2016.1.05.eng
15. Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Alekseeva A.V. Age structure and dynamics of the morbidity rate of respiratory and autonomous nervous system diseases in children living in conditions of the aerogenous impact of chemical factors of technogenic origin (cohort study). *Gigiena i sanitariya*, 2017, no. 1, pp. 75–78 (in Russian).
16. Nuriakhmetova A.Zh., Faizullina R.M. Clinical and anamnestic features in children with recurrent and chronic respiratory diseases in the industrial region. *Meditinskii vestnik Bashkortostana*, 2013, no. 3, pp. 67–71 (in Russian).
17. Kholmatova K.K., Khar'kova O.A., Grzhibovskii A.M. Cohort studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka*, 2016, no. 4, 56–64 (in Russian).
18. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noi meditsiny* [Clinical epidemiology. Basics of evidential medicine]. Moscow, Media Sfera, 1998, 352 p. (in Russian).

Maklakova O.A. Assessing risks of respiratory organs diseases and co-morbid pathology in children caused by ambient air contamination with technogenic chemicals (cohort study). Health Risk Analysis, 2019, no. 2, pp. 56–63. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.06.eng

Получена: 07.02.2019

Принята: 25.05.2019

Опубликована: 30.06.2019



КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ И ДИНАМИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 1998 ПО 2016 Г.

С.А. Шалагинов¹, Л.Ю. Крестинина¹, А.С. Доможирова², С.В. Сергийко^{3,4}

¹Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Россия, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 68А

²Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42

³Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

⁴Городская клиническая больница № 1, Россия, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 16

Оценена динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) щитовидной железы населения Челябинской области за период с 1998 по 2016 г. среди лиц различного возраста, охарактеризована структура заболеваемости различными формами ЗНО в гендерном аспекте.

Использованы данные основных лечебно-диагностических учреждений Челябинской области, в которые могли поступать сведения о пациентах со злокачественными новообразованиями щитовидной железы. Выявлено 4467 лиц с впервые диагностированным, гистологически (93,2 %) и цитологически (6,8 %) подтвержденным диагнозом.

Установлено, что динамика изменения первичной заболеваемости ЗНО щитовидной железы имеет положительный тренд роста и полностью соответствует динамике по Российской Федерации. Рост достигнут главным образом за счет повышения первичной заболеваемости в возрастной группе населения 60 лет и старше. Результаты показали, что наиболее распространенной формой ЗНО является папиллярный рак, который составил 68,1 % случаев в общей структуре рака щитовидной железы в Челябинской области. Данная форма ЗНО имела неуклонную тенденцию к росту: от 64,2 % в начальном периоде наблюдения до 73,0 % в заключительном. В то же время фолликулярный рак имел тенденцию к снижению (от 25,5 до 18,2 %) так же, как совокупная доля других, относительно редко встречающихся форм рака. Средний возраст у мужчин на момент выявления ЗНО щитовидной железы был ниже, чем у женщин ($49,6 \pm 0,22$ и $50,9 \pm 0,09$ г., $p < 0,001$ соответственно). Наибольший средний возраст был у лиц с недифференцированной формой ЗНО ($66,9 \pm 0,7$ г.), наименьший – у лиц с фолликулярным раком ($49,7 \pm 0,1$ г., $p < 0,001$).

Ключевые слова: щитовидная железа, злокачественное новообразование, динамика ЗНО, Челябинская область, население, возраст, заболеваемость, структура.

Изучению эпидемиологии злокачественных новообразований (ЗНО) щитовидной железы посвящено большое количество исследований разных лет. В многочисленных международных и региональных трудах отражены все аспекты эпидемиологии ЗНО: оценены возможные диапазоны фоновых частот; проанализирована динамика заболеваемости отдельными формами ЗНО щитовидной

железы в группах населения, различающихся по полу и возрасту, профессиональному статусу, приверженности вредным привычкам, а также проживающих в районах экологического неблагополучия. Однако на данный момент имеются весомые причины, по-прежнему вызывающие интерес со стороны эпидемиологов к проблеме ЗНО щитовидной железы. Возможно, главной причиной является

© Шалагинов С.А., Крестинина Л.Ю., Доможирова А.С., Сергийко С.В., 2019

Шалагинов Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории (e-mail: Shalaginov@urcrn.ru; тел.: 8 (351) 232-79-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6746-8116>).

Крестинина Людмила Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующий эпидемиологической лабораторией (e-mail: ludmila@urcrn.ru; тел.: 8 (351) 232-79-18; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-5879>).

Доможирова Алла Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по организационно-методической работе (e-mail: 2356563@mail.ru; тел. 8 (351) 235-65-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0806-3164>).

Сергийко Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и детской хирургии (e-mail: ssv_1964@mail.ru; тел. 8 (351) 728-48-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6694-9030>).

практически повсеместно выявляемое повышение встречаемости данного заболевания [1–6]. К настоящему времени неизвестно, в какой степени это повышение обусловлено улучшением качества диагностики, а в какой – экологическими, медико-биологическими или иными факторами. Число публикаций по проблеме ЗНО щитовидной железы резко возросло после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), при этом территории исследований вышли далеко за границы реального радиоактивного загрязнения. Иное содержание проблема ЗНО щитовидной железы приобрела, коснувшись других радиоактивно загрязненных территорий (кроме территории вокруг ЧАЭС), включая зону расселения лиц, облученных в результате деятельности на производственном объединении «Маяк» (ПО «Маяк»).

В отдаленном периоде от начала радиационного загрязнения на Урале актуальной становится также оценка риска ЗНО щитовидной железы среди потомков облученного населения. К настоящему времени большая часть лиц, облученных в результате деятельности на ПО «Маяк», и их потомков расселилась в Челябинской области [7–9]. С учетом высокой вариабельности эпидемиологических данных по заболеваемости ЗНО щитовидной железы¹ [1–6, 10–18], полученных в разных регионах, для обоснованной оценки радиогенного риска особое значение приобретает оценка фоновых значений заболеваемости для населения Челябинской области.

Среди основных факторов, способствующих инициации опухолевого процесса в щитовидной железе, выделяют недостаток йода, связанный с ним гипотиреоз и высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [19, 20]. Возможность развития опухолевого процесса в щитовидной железе зависит от ее функционально-морфологического состояния, меняющегося в зависимости от пола и возраста [21]. Риск малигнизации увеличивается на фоне узлового эутиреоидного зоба, аденом, тиреоидитов [20, 22].

Щитовидная железа характеризуется высокой радиочувствительностью, особенно сильно выраженной в детском возрасте. К настоящему времени накоплено большое количество работ, указывающих на высокий риск ЗНО щитовидной железы у различных групп облученного населения² [23–25]. Особое значение может иметь возникновение солидного варианта папиллярной карциномы. До недавних пор этот вариант папиллярной карциномы считался достаточно редким [25]. Однако, как показали последние исследования, он составил 37 % от числа папиллярных карцином, связанных с облучением щитовидной железы в результате аварии на ЧАЭС, и в настоящее время может расцениваться как радиационно-индуцированный тиреоидный рак [26].

Таким образом, **цель исследования** – изучение первичной заболеваемости и структуры ЗНО щитовидной железы у населения Челябинской области за период с 1998 по 2016 г. – представляется оправданной.

Материалы и методы. В работе использованы сведения обо всех случаях ЗНО щитовидной железы, зарегистрированных в Челябинском областном популяционном онкологическом регистре, медицинской базе данных ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины», в архиве гистологической лаборатории патолого-анатомического отделения ГКБ № 1 г. Челябинска (в 1985 г. на базе ГКБ № 1 организован областной центр эндокринной хирургии, куда направляются на лечение все лица с эндокринологической патологией, включая детей). В результате объединения сведений из имеющихся источников информации и первичного анализа сформирована выборка из 4467 лиц, проживавших на территории Челябинской области в период с 1998 по 2016 г. включительно, с впервые диагностированным ЗНО щитовидной железы. Из общего списка удалены повторные упоминания об одном и том же пациенте в связи с дублированием информации в различных учреждениях или в связи с повторным обращением по поводу прохождения лечения, уточнения диагноза, рецидива данного заболевания или выявления метастазов. Для каждого пациента и случая ЗНО щитовидной железы учтены все актуальные непротиворечивые сведения, взятые из любого числа упомянутых выше источников. Сформированная таким образом выборка ретроспективных данных по ряду позиций характеризовалась некоторой неполнотой сведений. Так, не был известен возраст на момент постановки диагноза у 39 человек (0,9 %), не обозначен пол у 123 человек (2,8 %), отсутствовало гистологическое подтверждение диагноза у 302 человек (6,8 %). Отсутствие сведений о половой принадлежности – это ситуация, при которой: во-первых, не было прямых указаний на половую принадлежность; во-вторых, имелась несклоняемая по полу фамилия; в-третьих, отсутствовали полные сведения по именам и отчествам (обозначены только инициалы). В случаях отсутствия сведений о гистологическом исследовании диагноз ЗНО щитовидной железы подтверждался цитологическим исследованием.

Только в 69 случаях из 4467 (1,5 %) диагноз впервые выставлен уже умершим пациентам (с запущенными случаями ЗНО щитовидной железы, приведшим к смерти пациента, либо как случайная находка при патолого-анатомическом обследовании в случае смерти по другим причинам). Во всех этих случаях диагноз подтвержден гистологически.

¹ Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: руководство. – СПб.: Питер, 2005. – 368 с.

² Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения: доклад экспертов группы «Здоровье» Чернобыльского форума ООН / ред. англ. изд.: Б. Беннет, М. Ренаццолли, Ж. Карр; ред. рус. изд. М. Балонов. – Женева, 2006. – 182 с.

У 98,5 % пациентов диагноз ЗНО щитовидной железы выставлен прижизненно врачом-эндокринологом. Таким образом, рассчитанные стандартизованные показатели впервые выявленных случаев ЗНО щитовидной железы можно рассматривать как показатели первичной заболеваемости. Показатель заболеваемости рассчитывался как число вновь выявленных больных за период $\cdot 100\,000/\text{число человек-лет}$ за рассматриваемый период. Сведения о численности населения Челябинской области за исследуемый период взяты из сборников Челябинского управления по статистике. Выравнивания динамических рядов заболеваемости ЗНО щитовидной железы проводились по стандартной методике наименьших квадратов³. Статистическая обработка осуществлялась с использованием критерия достоверности χ^2 и критерия Стьюдента [27].

Результаты и их обсуждение. Анализ динамики заболеваемости и структуры ЗНО щитовидной железы за период с 1998 по 2016 г. При анализе выявленных случаев ЗНО щитовидной железы среди мужчин и женщин, относящихся к различным возрастным группам, были обнаружены черты очевидного сходства (рис. 1). Исключение составляет преобладание доли мужчин в возрасте от 20 до 24 лет (6,4 и 2,8 % соответственно, $p < 0,001$). Максимальная доля мужчин с ЗНО щитовидной железы, достигающая 14,1 %, приходится на возраст 55–59 лет; максимальная доля женщин, достигающая 12,9 %, – на возраст 50–54 года. На десятилетний интервал от 50 до 59 лет приходится 26,7 % мужчин и 25,3 % женщин с ЗНО щитовидной железы, что соответствует известным данным литературы [1–3, 6, 17, 18].

С учетом однотипного характера распределения мужчин и женщин по возрасту, а также принимая во внимание относительно низкую численность мужчин с ЗНО щитовидной железы (629 человек, 14,1 %), анализ заболеваемости проводился только в объединенной по полу выборке. Из рис. 2 можно видеть, что в Челябинской области, так же, как и в Российской Федерации в целом, заболеваемость является неравномерной, при этом в обоих случаях отмечена тенденция к росту заболеваемости ЗНО щитовидной железы.

Практически идентичными оказались показатели, рассчитанные с учетом проведенного выравнивания динамических рядов заболеваемости ЗНО щитовидной железы за 19-летний период для Челябинской области и РФ по методу наименьших квадратов³. Абсолютный прирост этих показателей составил 0,170 и 0,174 соответственно; средний темп прироста 1,3 и 1,4 %; среднее значение 1 % прироста 0,026 и 0,028 случаев на 100 тысяч населения.

Таким образом, получены данные, указывающие на то, что повышение заболеваемости ЗНО щитовидной железы в Челябинской области является отражением общероссийской тенденции.



Рис. 1. Распределение ЗНО щитовидной железы (С73 – МКБ-10) в возрастных группах мужчин и женщин, %

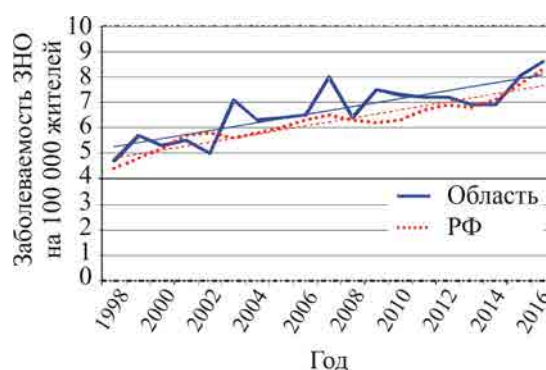


Рис. 2. Динамика впервые выявленных случаев ЗНО щитовидной железы за период с 1998 по 2016 г. (случаев, впервые зарегистрированных в соответствующем году на 100 тысяч жителей)

На рис. 2 можно видеть, что линии трендов роста заболеваемости идут практически параллельно. Прирост заболеваемости за период с 1998 по 2016 г. для Челябинской области составил 3,91, для РФ – 3,90 случая на 100 тысяч человеко-лет за рассматриваемый период. Скорость изменения заболеваемости, в особенности для Челябинской области, неравномерна. Максимальный рост заболеваемости зафиксирован в 2007 г. – на 1,74 случая по сравнению предыдущим годом. В РФ максимальный рост составил только 0,63 случая и был достигнут в 2015 г.

В табл. 1 представлены показатели заболеваемости ЗНО щитовидной железы за период с 1998 по 2016 г. включительно. За весь рассматриваемый период показатель первичной заболеваемости составил 6,6 случая на 100 тысяч человеко-лет, что соответствует известным эпидемиологическим данным для большинства стран мира и России (по данным литературы колебания от 5 до 10 на 100 тысяч населения)¹ [1–6, 10–18]. Так же, как и в большинстве регионов

³Медик В.А., Юрьев В.К. Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению. Ч. 1: Общественное здоровье. – М.: Медицина, 2003. – 368 с.

Таблица 1

Динамика заболеваемости ЗНО щитовидной железы

Период	Сумма человеко-лет за период	Число случаев за период	Частота на 100 тысяч человеко-лет
1998–2002	18 267 677	956	5,2
2003–2007	17 722 374	1213	6,8*
2008–2012	17 411 500	1239	7,1
2013–2016	13 973 315	1059	7,6
Всего	67 374 866	4467	6,6

Примечания: * – $p < 0,001$ при сравнении с предыдущим периодом.

России, в Челябинской области отмечен последовательный рост заболеваемости ЗНО щитовидной железы [28]. По данным табл. 1 можно видеть последовательное увеличение в динамике показателей заболеваемости на 100 тысяч человеко-лет, начиная с 5,2 в 1998–2002 гг., до 7,6 в 2013–2016 гг., при этом увеличение показателя во втором пятилетии является статистически значимым ($p < 0,01$).

Заболеваемость в возрасте от 0 до 19 лет в пересчете на 100 тысяч человеко-лет (табл. 2) лиц соответствующего возраста снижалась с 0,9 до 0,3, не достигая при этом значимых различий между периодами, составляя в среднем 0,6 случая на 100 тысяч человеко-лет.

Максимальная заболеваемость среди лиц 20–59 лет (табл. 3) отмечена в период с 2003 по 2007 г., составляя 8,2 случая на 100 тысяч человеко-лет, минимальная зафиксирована для начального периода – 6,5 случая на 100 тысяч человеко-лет, при сравнении данных периодов отличия достоверны, $p < 0,001$.

Заболеваемость ЗНО щитовидной железы у лиц 60 лет и старше (табл. 4) достоверно увеличивается с 7,7 на 100 тысяч человеко-лет в начальном периоде до 14,1 случая на 100 тысяч человеко-лет – в заключительном, $p < 0,001$.

За весь период наблюдения, с 1998 по 2016 г. (см. табл. 2–4), наиболее высокая первичная заболеваемость ЗНО щитовидной железы отмечена в группе лиц старше 60 лет – 11,4 случая на 100 тысяч человеко-лет, минимальное значение зафиксировано для возрастной группы от 0 до 19 лет – 0,6 случая на 100 тысяч человеко-лет. Промежуточные значения заболеваемости ЗНО щитовидной железы, составляющие 7,6 случая на 100 тысяч человеко-лет, выявля-

Таблица 2

Динамика заболеваемости ЗНО щитовидной железы у лиц в возрасте 0–19 лет

Период	Сумма человеко-лет за период	Число случаев ЗНО	Заболеваемость на 100 тысяч человеко-лет
1998–2002	4 874 823	43	0,9
2003–2007	4 277 526	25	0,6
2008–2012	3 767 369	20	0,5
2013–2016	3 051 365	10	0,3
Весь период	15 971 083	98	0,6

Таблица 3

Динамика заболеваемости ЗНО щитовидной железы у лиц в возрасте 20–59 лет

Период, годы	Сумма человеко-лет	Число случаев ЗНО	Заболеваемость на 100 тысяч человеко-лет
1998–2002	10 007 895	652	6,5
2003–2007	10 325 207	844	8,2*
2008–2012	10 475 736	797	7,6
2013–2016	8 116 241	654	8,1
Весь период	38 925 079	2947	7,6

Примечания: * – $p < 0,001$ при сравнении с предыдущей группой.

Таблица 4

Динамика заболеваемости ЗНО щитовидной железы у лиц 60 лет и старше

Период	Сумма человеко-лет за период	Число случаев ЗНО	Заболеваемость на 100 тысяч человеко-лет
1998–2002	3 384 959	261	7,7*
2003–2007	3 119 641	344	11,0
2008–2012	3 168 395	422	13,3**
2013–2016	2 805 709	395	14,1
Весь период	12 478 704	1422	11,4

Примечания: * – $p < 0,001$ при сравнении с другими группами; ** – $p < 0,025$ при сравнении с предыдущей группой.

ны в возрастной группе 20–59 лет. Различия показателей в возрастных группах достоверны, $p < 0,001$.

Для большинства видов ЗНО щитовидной железы (табл. 5) их доля в общей структуре соответствовала мировым и российским показателям¹ [11, 13, 17].

Таблица 5

Доля различных видов ЗНО щитовидной железы у населения Челябинской области за период с 1998 по 2016 г. в зависимости от пола

Пол	Вид ЗНО щитовидной железы, %					
	папиллярный	фолликулярный	медулярный	недифференцированный	лимфома	иные виды*
Мужчины	66,8	21,3	4,9	2,7	1,5	2,7
Женщины	68,5	22,6	3,6	2,2	1,8	1,3
Всего	68,1	22,6	3,7	2,3	1,8	1,6

Примечания: * – иные виды включают солидные ЗНО, плоскоклеточные ЗНО, эмбриональные опухоли, метастазы в щитовидную железу опухолей из других органов.

Доля фолликулярной формы ЗНО была несколько более высокой. Сопоставимой была доля различных видов ЗНО щитовидной железы для мужчин и женщин. Имелась тенденция к более высокой доле распространенных форм ЗНО (папиллярной, фолликулярной) у женщин и более высокой доле редко встречающихся (медуллярного, недифференцированного ЗНО) у мужчин.

Динамика структуры основных видов ЗНО щитовидной железы характеризовалась последовательным увеличением доли папиллярного ЗНО от 62,9 % в период с 2003 по 2007 г. до 73,0 % в период с 2010 по 2016 г. и соответствующим снижением доли фолликулярного ЗНО от 25,5 до 18,2 % (табл. 6). Отмечена также тенденция к росту доли медуллярного ЗНО, а также тенденция к снижению доли иных, относительно редко встречающихся видов ЗНО щитовидной железы.

Возрастной диапазон пациентов с впервые выявленными ЗНО щитовидной железы колебался от 9 до 99 лет. Средний возраст на момент манифестации заболевания, оцениваемый главным образом по дате забора гистологического материала, составил $50,7 \pm 0,07$ г. (табл. 7) и был несколько выше, чем по большинству известных источников литературы¹ [2, 11, 12, 15, 20, 21]. Средний возраст на момент выявления ЗНО щитовидной железы у женщин составил $50,9 \pm 0,09$ г., в то время как у мужчин – $49,6 \pm 0,22$ г., различия достоверны – $p < 0,001$.

Наиболее высокий средний возраст на момент постановки диагноза ЗНО щитовидной железы, достигающий значения $66,9 \pm 0,7$ г. (табл. 8), зафиксирован для недифференцированных раков, наименьший – для фолликулярных раков – $49,7 \pm 1,2$ г., $p < 0,001$. В большинстве случаев более высокий возраст на момент манифестации ЗНО щитовидной железы выявлялся у женщин, чем у мужчин. Для недифференцированного рака различий не установлено. В группе «прочих» ЗНО возраст мужчин оказался даже выше, чем у женщин: $57,7 \pm 1,1$ г. против $53,0 \pm 1,0$ соответственно, $p < 0,002$.

Среди 4344 лиц с установленной половой принадлежностью соотношение женщин к мужчинам составило 5,9:1,0, что несколько выше, чем в большинстве известных опубликованных данных по соотношению полов у пациентов с ЗНО щитовидной

Таблица 6

Распределение различных видов ЗНО щитовидной железы у населения Челябинской области в динамике

Период	Вид ЗНО щитовидной железы		
	папиллярный, %	фолликулярный, %	прочие, %
1998–2002	64,2	25,5	10,3
2003–2007	62,9	27,8	9,3
2008–2012	71,4	19,5	9,1
2013–2016	73,0	18,2	8,8
Итого	68,1	22,6	9,4

Таблица 7

Распределение по полу и средний возраст на момент возникновения случаев ЗНО щитовидной железы у населения Челябинской области за 1998–2016 гг.

Пол	Число случаев	Доля, %	Средний возраст, лет
Мужчины	629	14,1	$49,6 \pm 0,22^*$
Женщины	3715	83,2	$50,9 \pm 0,09$
Пол неизвестен	123	2,7	$49,6 \pm 0,94$
Всего	4467	100,0	$50,7 \pm 0,07$

Примечания: * – $p < 0,001$ при сравнении с женщинами.

железы. По данным литературы соотношение полов у лиц с ЗНО щитовидной железы наблюдается в основном в диапазоне 3:1–5:1¹ [1–6, 13, 29–32].

Соотношение полов особенно заметно смещено в сторону относительного увеличения женщин для наиболее часто встречающихся видов ЗНО: папиллярном и фолликулярном, а также для злокачественных лимфом. Соотношение полов для медуллярных ЗНО составило для изученной выборки Челябинской области 4,3, что ниже, чем для папиллярных и фолликулярных ЗНО. Вместе с тем в ряде опубликованных работ отмечались варианты равенства соотношения полов для медуллярных ЗНО [33].

Выводы. Выявленный в работе рост впервые диагностированных случаев ЗНО щитовидной железы в Челябинской области за период времени с 1998 по 2016 г. может определяться рядом причин. Рост может быть связан с улучшением качества диагностики, прежде всего с внедрением в повседневную

Таблица 8

Средний возраст пациентов с различными видами ЗНО щитовидной железы

Вид ЗНО щитовидной железы	Средний возраст, лет		
	мужчины	женщины	всего, включая лиц с неустановленным полом
Папиллярный	$48,6 \pm 0,4$	$50,7 \pm 0,2^{***}$	$50,4 \pm 0,1^*$
Фолликулярный	$48,7 \pm 0,8$	$49,8 \pm 0,2$	$49,7 \pm 0,2^{**}$
Медуллярный	$49,8 \pm 1,1$	$54,0 \pm 0,6^{***}$	$53,0 \pm 0,6$
Недифференцированный (анapластический)	$66,6 \pm 1,1$	$66,5 \pm 0,96$	$66,9 \pm 0,7$
Прочие виды	$57,7 \pm 1,1$	$53,0 \pm 1,0^{****}$	$54,1 \pm 0,8$

Примечания: * – $p < 0,002$ при сравнении с фолликулярным ЗНО, $p < 0,001$ при сравнении со всеми остальными видами ЗНО; ** – $p < 0,001$ при сравнении с другими видами ЗНО, кроме папиллярного; *** – $p < 0,001$ при сравнении с мужчинами; **** – $p < 0,002$ при сравнении с женщинами.

медицинскую практику массового и целенаправленного гистологического обследования лиц с подозрением на заболевания щитовидной железы. Одной из причин роста числа онкологических заболеваний, в том числе и ЗНО щитовидной железы, также может быть экологический фактор, приобретающий все большее значение в связи с оживлением экономики и ростом промышленного производства на территории Российской Федерации в целом и Челябинской области в частности. Установлено, что динамика роста заболеваемости в Челябинской области соответствует таковой в целом по России, что заставляет задуматься об общности механизмов происхождения дополнительных случаев ЗНО щитовидной железы. С другой стороны, нет оснований предполагать, что в период с 1998 по 2016 г. сколько-нибудь заметное влияние на увеличение заболеваемости ЗНО щитовидной железы могло оказать радиационное загрязнение части территории Челябинской области, имевшее место в 1950-е гг.

Отмечаемое в работе значимое повышение заболеваемости ЗНО щитовидной железы у лиц пожилого возраста (старше 60 лет) может определяться увеличением средней продолжительности жизни в Челябинской области и возрастанием доли пожилых в структуре населения, смещением критического для развития ЗНО щитовидной железы физиологического возраста в сторону более высоких значений. Тенденция к снижению заболеваемости ЗНО щитовидной железы среди детей и подростков не находит однозначного объяснения, однако обращает на себя внимание сравнительно низкая статистика ЗНО щитовидной железы у лиц в возрасте от 0 до 19 лет (за весь период наблюдения в Челябинской области выявлено только 98 случаев).

По большинству показателей, характеризующих структуру ЗНО щитовидной железы, зафиксированы параметры, хорошо укладывающиеся в рамки известных данных литературы для большинства регионов мира и Российской Федерации. При этом более высокий средний возраст женщин по сравне-

нию с мужчинами на момент манифестации ЗНО щитовидной железы, возможно, связан с большей продолжительностью жизни у женщин, с особенностями процессов физиологического старения мужчин по сравнению с женщинами. Выявленные возрастные различия достигаются в основном за счет папиллярного и, в меньшей степени, фолликулярного ЗНО, то есть тех форм ЗНО, для которых основными этиологическими факторами являются дефицит йода, наличие фоновых заболеваний щитовидной железы, чаще встречающихся у женщин.

Некоторое увеличение доли фолликулярных видов ЗНО, возможно, связано с экологическими региональными особенностями, например, с низким содержанием йода в атмосфере и почве Уральского региона. Доля отдельных видов ЗНО у мужчин и женщин оказалась сопоставимой, что, несмотря на большие различия выявляемости, может указывать на общность патогенетических механизмов при формировании ЗНО щитовидной железы у представителей двух полов.

Трудно объяснить более высокую частоту и высокий средний возраст возникновения медуллярного рака щитовидной железы у женщин по сравнению с мужчинами. Известно, что медуллярные раки могут быть одним из проявлений наследственного семейного или спорадического синдрома МЭН-2, при котором выявляется мутация RET-протоонкогена, расположенного в длинном плече 10-й хромосомы, то есть возникать с равной вероятностью для обоих полов [33, 34]. Таким образом, можно предположить, что в Челябинской области большая часть случаев медуллярного вида ЗНО была инициирована действием экзогенных факторов, а выявленные половые различия связаны с более высокой восприимчивостью женщин к этим факторам.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Электронный ресурс] / J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray // World Health Organization. – 2012. – Vol. 1.0, № 11. – URL: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012> (дата обращения: 07.05.2018).
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. – 248 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. – 250 с.
4. Атлас современной онкологии [Электронный ресурс] / А. Джемал, П. Винсис, Ф. Брей, Л. Торре, Д. Форман. – Атланта: Американское онкологическое общество, 2014. – URL: <http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2015/05/Cancer-Atlas-Russian-Compressed.pdf> (дата обращения: 07.05.2018).
5. Cancer Incidence in Five Continents Volume X [Электронный ресурс] / Edited by D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Pineros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan, J. Ferlay. – IARC Publ., 2014. – URL: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-X-2014> (дата обращения: 07.05.2018).
6. World Cancer Report 2014 [Электронный ресурс] / edited by B.W. Stewart, P.W. Christopher. – IARC Publ., 2014. – URL: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (дата обращения: 07.05.2018).

7. Шалагинов С.А., Старцев Н.В., Аксеев А.В. Миграция облученного на реке Теча населения // Медицина экстремальных ситуаций. – 2014. – № 4. – С. 18–26.
8. Шалагинов С.А., Старцев Н.В., Аксеев А.В. Особенности расселения облученного на реке Теча населения за период наблюдения с 1950 по 2010 годы // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – № 2. – С. 108–114.
9. Особенности расселения потомков первого поколения облученного на реке Теча населения / С.А. Шалагинов, Л.Ю. Крестинина, Н.В. Старцев, А.В. Аксеев // Радиационная гигиена. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 6–15.
10. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факты и механизмы канцерогенеза // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 1–8.
11. Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – 417 с.
12. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. – М.: Медицина, 1995. – 372 с.
13. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 2. – С. 160 (прилож. 1).
14. Prevalence of thyroid nodules in 40 years old or old women / T.W. Furlanetto, S. Peccin, M.A. Schneider, A.S. Dos Zimmer [et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2000. – Vol. 46. – P. 331–334.
15. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid-carcinoma treated in the US, 1985–1995 / S.A. Hundahl, J.D. Fleming, A.M. Fremgen, H.R. Menck // Ibid. – 1998. – Vol. 83. – P. 2638–2648.
16. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas / H.W. Kang, J.H. No, J.H. Chung, Y.K. Min [et al.] // Thyroid. – 2004. – Vol. 14. – P. 29–33.
17. Cancer incidence in five continents / D.M. Parkin, C.S. Muir, S.L. Whelan, Y.T. Gao [et al.] // IARC Publ. – 1992. – Vol. VI, № 120. – 1033 p.
18. The epidemiology of thyroid carcinoma / S. Franceschi, P. Boyle, P. Maisson-Neuve, C. La Vecchia [et al.] // Critical Reviews in Oncogenesis. – 1993. – Vol. 4, № 1. – P. 25–52.
19. Результаты эпидемиологических исследований йоддефицитных заболеваний в рамках проекта «тиромобиль» / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.А. Петеркова, Е.А. Трошина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 5. – С. 32–36.
20. Заболевания щитовидной железы и факторы, влияющие на их распространенность в популяции / С.А. Штандель, И.Р. Бариляк, В.В. Хазиев, И.В. Гопкалова // Экологическая генетика. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 42–49.
21. Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer / C. Lundgren, P. Hall, A. Ekbom, J. Frisell [et al.] // Int. J. Cancer. – 2003. – Vol. 106, № 4. – P. 569–573.
22. Эпидемиология и особенности клинического течения рака щитовидной железы до и после Чернобыльской аварии / А.Ф. Романчишев, Г.О. Багатурян, А.В. Гостимский, А.А. Богатилов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 1. – С. 68–72.
23. Проблема рака щитовидной железы в России после аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков, период наблюдения 1991–2008 / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, М.А. Максютков, К.А. Туманов [и др.] // Радиация и риск. – 2010. – Т. 19, № 3. – С. 33–58.
24. Герасимов Г.А., Фигте Дж. Чернобыль: 20 лет спустя. Роль дефицита йода в развитии заболеваний щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС. – М., 2006. – 40 с.
25. Абросимов А.Ю., Лушников Е.Ф., Франк Г.А. Радиогенный (чернобыльский) рак щитовидной железы // Архив патологии. – 2001. – Т. 63, № 4. – С. 3–9.
26. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior / Y.E. Nikiforov, L.A. Erickson, M.N. Nikiforova, C.M. Caudill, R.V. Lloyd // Am. J. Surg. Pathol. – 2001. – Vol. 25, № 12. – P. 1478–1484.
27. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
28. Привалов В.А., Яйцев С.В. Влияние техногенных факторов на заболеваемость раком щитовидной железы // Современные аспекты эндокринной хирургии: материалы XI (XIII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 122–129.
29. Рак щитовидной железы у детей и подростков / А.А. Ильин, П.О. Румянцев, В.С. Медведев [и др.] // Материалы IX Всероссийского тиреоидологического конгресса. – М., 2007. – С. 62–63.
30. Влияние йодной эндемии на развитие радиогенного рака щитовидной железы у детей и подростков / В.В. Шахтарин, А.Ф. Цыб, В.Ф. Степаненко, Л.Ф. Марченко // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 311–317.
31. Papillary carcinoma of the thyroid. A uni- and multivariate analysis of the factors affecting the prognosis inclusive of surgical treatment / M.R. Pelizzo, A. Toniato, R. Grigoletto, C. Bernardi, C. Pagetta // Minerva Chir. – 1998. – Vol. 53, № 6. – P. 471–482.
32. Long-term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma / L. Vini, S.L. Hyer, J. Marshall, R. A'Hern, C. Harmer // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 11. – P. 2736–2742.
33. Медулярный рак щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, А.П. Калинин, О.Р. Репета // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76, № 1. – С. 11–16.
34. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC / H. Donis-Keller, S. Dou, D. Chi, K.M. Carlson, K. Tushima [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 1993. – Vol. 7, № 2. – P. 851–856.

Клинико-эпидемиологическая характеристика уровня и динамики злокачественных новообразований щитовидной железы у населения Челябинской области за период с 1998 по 2016 г. / С.А. Шалагинов, Л.Ю. Крестинина, А.С. Доможирова, С.В. Сергийко // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 64–73. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.07



DYNAMICS OF INCIDENCE WITH MALIGNANT NEOPLASMS IN THE THYROID GLAND AMONG CHELYABINSK REGION POPULATION OVER 1998–2016: CLINIC AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS

S.A. Shalaginov¹, L.Yu.Krestinina¹, A.S. Domozhirova², S.B. Sergiyko^{3,4}

¹Urals Research Center for Radiation Medicine, 68A Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454076, Russian Federation

²Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, 42 Blyuhera Str., Chelyabinsk, 454076, Russian Federation

³South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

⁴City Clinical Hospital № 1, 16 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454048, Russian Federation

The paper dwells on assessing dynamics of incidence with malignant neoplasms (MN) in the thyroid gland among Chelyabinsk region population over 1998–2016. Dynamics is taken in different age groups; incidence with different malignant neoplasms is characterized among men and women.

The authors took data from major medical and diagnostic institutions in Chelyabinsk region where information about patients suffering from malignant neoplasms in the thyroid gland could be accumulated. We detected 4,467 people with the primary diagnose confirmed with histological (93.2 %) and cytological (6.8 %) research.

We detected that primary incidence with malignant neoplasms in the thyroid gland tended to grow in Chelyabinsk region and it completely corresponded to the dynamics in the Russian Federation as a whole. This growth was mostly due to an increase in primary incidence among people aged 60 and older. The research revealed that papillary carcinoma is the most widely spread malignant neoplasm with 68.1 % cases in the overall structure of thyroid gland carcinoma in Chelyabinsk region. This malignant neoplasm tended to grow steadily from 64.2 % in the beginning of the observation period to 73.0 % at the end of it. But at the same time follicular carcinoma tended to decrease from 25.5 % to 18.2 % cases just as an aggregated share of other carcinoma types which were relatively rare. Average age of men at the moment malignant neoplasms in the thyroid gland were detected in them was lower than that of women; they were 49.6 ± 0.22 and 50.9 ± 0.9 , $p < 0.001$, respectively. The highest average age was detected for people with non-differentiated malignant neoplasms (66.9 ± 0.7); the lowest one, for people with follicular carcinoma (49.7 ± 0.1), $p < 0.001$.

Key words: thyroid gland, malignant neoplasm, dynamics of MN, Chelyabinsk region, population, age, incidence, structure.

References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. *World Health Organization*, 2012, vol. 1.0, no. 11. Available at: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012> (07.05. 2018).
2. Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2006 godu (zabolevaemost i smertnost) [Malignant neoplasms in Russia in 2006 (incidence and mortality)]. Moscow, FGU MNIOI im P.A. Gertsena Rosmedtehnologii Publ., 2008, 248 p. (in Russian).
3. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost i smertnost) [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (incidence and mortality)]. Moscow, MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU NMIRC Minzdrava Rossii Publ., 2017, 250 p. (in Russian).

© Shalaginov S.A., Krestinina L.Yu., Domozhirova A.S., Sergiyko S.B., 2019

Sergey A. Shalaginov – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher at the epidemiological laboratory (e-mail: shalaginov@urcrm.ru; tel.: +7 (351) 232-79-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-5879>).

Lyudmila Yu. Krestinina – Candidate of Medical Sciences, Head of the epidemiological laboratory (e-mail: ludmila@urcrm.ru; tel.: +7 (351) 232-79-18; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-5879>).

Alla S. Domozhirova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy to Chief Physician responsible for organizational and methodical work (e-mail: 2356563@mail.ru; tel.: +7 (351) 235-65-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0806-3164>).

Sergey V. Sergiyko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the General and Pediatric Surgery Department (e-mail: ssv_1964@mail.ru; tel.: +7 (351) 728-48-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6694-9030>).

4. Jemal A., Vineis P., Bray F., Torre L., Forman D. Atlas sovremennoj onkologii [Cancer Atlas]. Atlanta: Amerikan-skoe onkologicheskoe obshchestvo, 2014. Available at: <http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2015/05/Cancer-Atlas-Russian-Compressed.pdf> (07.05. 2018) (in Russian).
5. Cancer Incidence in Five Continents Volume X. Edited by D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Pineros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan, J. Ferlay. IARC Publ., 2014. Available at: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-X-2014> (07.05. 2018).
6. World Cancer Report 2014. Edited by B.W. Stewart, P.W. Christopher. IARC Publ., 2014. Available at: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (07.05. 2018).
7. Shalaginov S.A., Startsev N.V., Akleev A.V. Air pollution control regulations and methodology in Russia and the USA for chemical accidents. *Meditsinaekstremalnykhsituatsii*, 2014, no. 4, pp. 18–26 (in Russian).
8. Shalaginov S.A., Startsev N.V., Akleyev A.V. Settling of population exposed to radiation on the Techa River, over the observation period from 1950 to 2010. *Mediko-biologicheskije i sotsialno-psihologicheskije problemy bezopasnosti v chrezvychajnykh situatsiyakh*, 2015, no. 2, pp. 108–114 (in Russian).
9. Shalaginov S.A., Krestinina L.Yu., Startsev N.V., Akleyev A.V. Peculiarities of the resettlement of the first generation offspring of the exposed Techa River population. *Radiatsionnaya gigiena*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 6–15 (in Russian).
10. Bershteyn L.M. Rak shchitovidnoi zhelezy: epidemiologiya, endokrinologiya, fakty i mekhanizmy kantserogeneza [Thyroid cancer: epidemiology, endocrinology, facts and mechanisms of carcinogenesis]. *Prakticheskaya onkologiya*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 1–8 (in Russian).
11. Braverman L.I. Bolezni shchitovidnoi zhelezy [Thyroid gland diseases]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, 417 p. (in Russian).
12. Paches A.I., Propp R.M. Rak shchitovidnoi zhelezy [Cancer of thyroid gland]. Moscow, Meditsina Publ., 1995, 372 p. (in Russian).
13. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2008 godu [Statistics on malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2008]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*, 2010, vol. 21, no. 2, p. 160 (prilozhenie 1) (in Russian).
14. Furlanetto T.W., Peccin S., Schneider M.A., dos Zimmer A.S. [et al.]. Prevalence of thyroid nodules in 40 years old or old women. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2000, vol. 46, pp. 331–334.
15. Hundahl S.A., Fleming J.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid-carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Ibid.*, 1998, vol. 83, pp. 2638–2648.
16. Kang H.W., No J.H., Chung J.H., Min Y.K. [et al.]. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid*, 2004, vol. 14, P. 29–33.
17. Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.T. [et al.]. Cancer incidence in five continents. *IARC Publ.*, 1992, vol. VI, no. 120, 1033 p.
18. Franceschi S., Boyle P., Maisson-Neuve P., La Vecchia C. [et al.]. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 1993, vol. 4, no. 1, pp. 25–52.
19. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Peyerkova V.A. [et al.]. Results of epidemiological surveys for iodine-deficiency diseases within the framework of the Thyromobile project]. *Problemy endokrinologii*, 2005, no. 5, pp. 32–36 (in Russian).
20. Shtandel S.A., Barilak I.R., Haziev V.V., Gopkalova I.V. [et al.]. Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy i faktory, vliyayushchie na ikh rasprostranyonnost v populatsii [Thyroid gland diseases and factor influencing their prevalence among population]. *Ekologicheskaya genetika*, 2010, vol. 8, no 1, pp. 42–49 (in Russian).
21. Lundgren C., Hall P., Ekblom A., Frisell J. [et al.]. Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer. *Int. J. Cancer.*, 2003, vol. 106, no. 4, pp. 569–573.
22. Romanchishev A.F., Bagaturia G.O., Gostimskiy A.V., Bogatikov A.A. Epidemiology and specificity of the clinical course of thyroid carcinoma before and after the Chernobyl accident. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*, 2010, vol. 169, no. 1, pp. 68–72 (in Russian).
23. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksyutov M.A., Tumanov K.A. [et al.]. Problem of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident: assessment of radiation risks, 1991–2008 follow-up period. *Radiatsiya i risk*, 2010, vol. 19, no. 3, pp. 33–58 (in Russian).
24. Gerasimov G.A., Figge Dj. Chernobyl: 20 let spustya. Rol defitsita yoda v razvitiy zabolevaniy shchitovidnoi zhelezy posle avarii na Chernobylskoi AES [Chernobyl: 20 years later. The role of iodine deficiency in the development of thyroid cancer after the Chernobyl accident]. Moscow, 2006, 40 p. (in Russian).
25. Abrosimov A.Yu., Lushnikov E.F., Frank G.A. Radiogenic (Chernobyl) thyroid cancer. *Arkhiv patologii*, 2001, vol. 63, no. 4, p. 3–9 (in Russian).
26. Nikiforov Y.E., Erickson L.A., Nikiforova M.N., Caudill C.M., Lloyd R.V. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2001, vol. 25, no. 12, pp. 1478–1484.
27. Glantz S. Mediko-biologicheskaya statistika [Primer of biostatistics]. Moscow, Praktika Publ., 1998, 459 p. (in Russian).
28. Privalov V.A., Yaitsev S.V. Vliyaniye tekhnogennykh faktorov na zabolevaemost rakom shchitovidnoi zhelezy [The influence of technogenic factors on the incidence on thyroid cancer incidence]. *Sovremennye aspekty endokrinnoj hirurgii: materialy HI (HIII) Rossijskogo simpoziuma po hirurgicheskoy endokrinologii s mezhdunarodnym uchastiem*. St. Petersburg, 2003, vol. 1, pp. 122–129 (in Russian).

29. Ilyin A.A., Rumyantsev P.O., Medvedev V.S. [et al.]. Rak shchitovidnoi zhelezy u detei i podrostkov [Cancer of thyroid gland in children and adolescents]. *Materialy IV Vserossiiskogo kongressa*. Moscow, 2007, pp. 62–63 (in Russian).
30. Shahtarin V.V., Tsyb A.F., Stepanenko V.F., Marchenko L.F. Correlation between endemic iodine deficiency and radiation-induced thyroid cancer in children and adolescents. *Voprosy onkologii*, 2002, vol. 48, no. 3, pp. 311–317 (in Russian).
31. Pelizzo M.R., Toniato A., Grigoletto R., Bernardi C., Pagetta C. Papillary carcinoma of the thyroid. A uni- and multivariate analysis of the factors affecting the prognosis inclusive of surgical treatment. *Minerva Chir.*, 1998, vol. 53, no. 6, pp. 471–482.
32. Vini L., Hyer S.L., Marshall J., A'Hern R., Harmer C. Long-term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 2003, vol. 97, no. 11, pp. 2736–2742.
33. Pinskiy S.B., Dvornichenko V.V., Kalinin A.P., Repeta O.R. Medullyarnyi rak shchitovidnoi zhelezy [Medullary thyroid cancer]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, no. 1, vol. 76, 2008, pp. 11–16 (in Russian).
34. Donis-Keller H., Dou S., Chi D., Carlson K.M., Toshima K. [et al.] Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum. Mol. Genet.*, 1993, vol. 7, no. 2, pp. 851–856.

Shalaginov S.A., Krestinina L.Yu., Domozhirova A.S., Sergiyko S.B. Dynamics of incidence with malignant neoplasms in the thyroid gland among Chelyabinsk region population over 1998–2016: clinic and epidemiological characteristics. Health Risk Analysis, 2019, no. 2, pp. 64–73. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.07.eng

Получена: 07.09.2018

Принята: 15.03.2019

Опубликована: 30.06.2019

**ОЦЕНКА ПИЩЕВЫХ РИСКОВ, ВЫЗВАННЫХ ПИЩЕВЫМИ ДОБАВКАМИ:
ЦЕЛЕВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПИТАНИЯ ВО ВЬЕТНАМЕ****Нгуен Ханг Лонг¹, Ли Ти Хонг Хао², Ву Ти Транг², Тран Цао Шон², Лам Куок Ханг¹**¹ Продовольственное управление Вьетнама, Вьетнам, Ханой, Гианг Во Ба Динь-Стрит, 138А² Национальный институт контроля пищевых продуктов, Вьетнам, Ханой, Фам Тан Дуат-Стрит, 65

Оценены риски, связанные с шестью типами пищевых добавок, включая бензоаты, сорбаты, цикламат, сахарин, тартразин и желтый «Солнечный закат». Оценка проводилась на основе данных о совокупном потреблении продуктов питания населением Вьетнама и данных о содержании пищевых добавок в продуктах питания, взятых из руководств Всемирной организации здравоохранения. Исследования потребления пищевых продуктов и отборы пищевых проб проводились в шести провинциях, включая Ханой, Нам Дин, Туа Тьен Хуэ, Кванг Три Хо Ши Мин и Тай Нин. В результате было определено количество потребляемых пищевых продуктов для каждой отдельной группы продуктов и для отдельных возрастных групп.

Результаты исследования шести групп пищевых добавок, включая бензоаты, сорбаты, цикламат, сахарин, тартразин и желтый «Солнечный закат», методом высокоэффективной жидкостной хроматографии показали, что в исследованных образцах пищевых продуктов наиболее часто встречались бензоаты и сорбаты. Самые высокие концентрации данных веществ были обнаружены в желе, безалкогольных напитках, мясном фарше и соусах чили. Заменители сахара наиболее часто встречаются в сушеных фруктах и джеме; в этих двух группах продуктов было высокое содержание цикламата. Содержание красителей было намного ниже, они были обнаружены в основном в соусах чили.

Результаты оценки риска показали, что наиболее высокие уровни потребления сорбатов и бензоатов были отмечены в группе детей младше 5 лет и составляли 38 % от дневного допустимого предела (ДДП). Для остальных возрастных групп риск варьировался в пределах от 10,6 до 34,0 % ДДП для бензоатов и от 0,56 до 1,8 % ДДП для сорбатов. Что касается оставшихся четырех пищевых добавок, их совокупное потребление было значительно ниже ДДП. Если предположить, что население потребляет продукты из всех групп, то можно сделать вывод, что 0,8 % населения потребляют бензоаты в количестве, превышающем ДДП для данной пищевой добавки.

Ключевые слова: пищевые добавки, продукты питания, жидкостная хроматография, допустимая концентрация веществ, заменители сахара, красители, оценка химического риска пищевых продуктов, оценка экспозиции.

Пищевые добавки широко применяются во всем мире, и многие из них разрешено применять в пищевых продуктах решением Codex Alimentarius. Например, разрешены консерванты, заменители сахара или «подсластители», красящие вещества и ароматизаторы [1]. Во Вьетнаме широко используются такие пищевые добавки, как бензоаты, сорбаты, цикламат, сахарин, тартразин и желтый «Солнечный закат» (пищевой краситель). Хотя максимально допустимые концентрации этих веществ регулируются для многих категорий пищевых продуктов, общее потребление этих соединений может быть выше, поскольку многие пищевые продукты

содержат одни и те же соединения в разных комбинациях. Как показали многие исследования, пищевые матрицы могут содержать различные пищевые добавки, включая бензоат натрия, сорбат калия, оксалат натрия, цитрат натрия, искусственные заменители сахара и красители [2, 3]. Каждая пищевая добавка обнаруживалась в пищевых продуктах в количестве, не превышающем уровень, установленный регулируемыми документами, но так как люди, как правило, потребляют не один, а несколько пищевых продуктов во время каждого приема пищи, общее поступление пищевых добавок в организм может превысить безопасный уровень. Оценка риска явля-

© Нгуен Ханг Лонг, Ли Ти Хонг Хао, Ву Ти Транг, Тран Цао Шон, Лам Куок Ханг, 2019

Нгуен Ханг Лонг – заместитель директора (e-mail: nguyenhunglong1002@gmail.com; тел.: +8 (491) 225-05-27; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-2439>).

Ли Ти Хонг Хао – генеральный директор (e-mail: lethihonghao@yahoo.com; тел.: +8 (490) 424-81-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3570-8570>).

Ву Ти Транг – заведующий лабораторией контроля качества пищевых продуктов и пищевых добавок (e-mail: trang2103@gmail.com; тел.: +8 (491) 614-91-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0924-6376>).

Тран Цао Шон – заведующий лабораторией пищевой токсикологии и тестирования аллергенов (e-mail: caoson32@gmail.com; тел.: +8 (498) 8683282; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9779-2715>).

Лам Куок Ханг – начальник отдела мониторинга пищевых отравлений (e-mail: lamquochungmoh@gmail.com; тел.: +8 (491) 331-99-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0158-8905>).

ется одним из компонентов процесса анализа риска, который включает также управление рисками и риск-коммуникацию. Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ПСО/FAO) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ/WHO) опубликовали принципы оценки химического риска пищевых продуктов. ЖЕСФА – совместный экспертный комитет по пищевым добавкам этих двух организаций несет ответственность за оценку риска, связанного с пищевыми добавками. Процесс оценки риска основан на общих принципах, описанных в руководстве «Принципы и методы оценки химического риска пищевых продуктов», и состоит из четырех основных стадий, включая идентификацию и характеристику угрозы, оценку экспозиции, и характеристику риска [4].

Первые две стадии в данном процессе обычно связаны с получением разрешения на использование пищевой добавки, подобное разрешение может быть выдано только после исследований *in vitro* и *in vivo*, проведенных на лабораторных животных. Риск для здоровья, который может представлять та или иная пищевая добавка, зависит от ее токсичности и экспозиции через питание. ЖЕСФА устанавливает уровень допустимого дневного потребления (ДДП) для пищевых добавок. Значения ДДП рассчитываются исходя из значений фактора безопасности, которые гарантируют отсутствие «существенного риска здоровью» даже при условии, что пищевая добавка потребляется каждый день в данном количестве в течение всей жизни [5]. В табл. 1 отражены определения пищевых добавок, их идентификационный номер и приемлемый дневной объем потребления согласно руководству Codex Alimentarius и исследованиям Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA) [6–11]. Следующий шаг – оценка экспозиции, для которой необходимы данные по потреблению пищевой добавки. Обычно для оценки поступления пищевых добавок с потребляемыми продуктами используется опрос о 24-часовом пищевом потреблении или опросник о частоте потребления пищевых продуктов (FFQ). Концентрация пищевых добавок в разных пищевых продуктах оценивается химическими методами для окончательного расчета экспозиции с продуктами питания. И, наконец, оценивается вероятность возникновения токсичных эффектов в результате экспозиции пищевыми добавками; такая оценка обычно представляет собой сравнение допустимого дневного потребления с реальной экспозицией.

Во всем мире опубликовано очень много исследований, посвященных оценке риска. Согласно исследованию Cressey и Jones [12], проведенному в Новой Зеландии, средние уровни экспозиции пищевыми добавками среди населения были намного ниже соответствующих уровней допустимого дневного потребления (ДДП) для всех возрастных и гендерных групп; уровни экспозиции для всех консервантов составляли 7–27 %, 1–4 % и 1–8 % от допустимого дневного потребления для сульфитов, сорбатов и бензоатов соответственно. Еще одно исследование, проведенное Bemrah et al. [13], в котором оценивалась пищевая экспозиция населения Франции 13-ю выбранными пищевыми красителями, консервантами, антиоксидантами, стабилизаторами, эмульгаторами и заменителями сахара, показало, что большинство изученных пищевых добавок поступало в организм в достаточно малом количестве, и что риск превышения ДДП был незначителен, за исключением нитритов, сульфитов и красителей Аннатто. Их уровни потребления, согласно построенным моделям, могли превысить ДДП как для детей, так и для взрослых потребителей. Еще одно исследование Chung et al. [14], проведенное в Корее, в фокусе которого были сахарин, стевииозид, Д-сорбитол и аспартам, показало, что уровни потребления искусственных заменителей сахара, таких как сахарин и аспартам, в Корее были значительно ниже уровня

Таблица 1

Изучаемые пищевые добавки с их определением и данными по допустимому дневному потреблению [6–11]

Пищевая добавка	Определение	Идентификационный номер	ДДП (мг/кг м.т.)
Бензоаты	Бензойная кислота	210	0–5
	Бензоат натрия	211	
	Бензоат калия	212	
	Бензоат кальция	213	
Сорбаты	Сорбиновая кислота	200	0–25
	Сорбат калия	202	
	Сорбат кальция	203	
Сахарин	Сахарин	954 (I)	0–5
	Сахарин кальция	954 (II)	
	Сахарин калия	954 (III)	
	Сахарин натрия	954 (IV)	
Цикламат	Цикламат калия	952 (I)	0–7
	Цикламат кальция	952 (II)	
	Цикламат натрия	952 (III)	
Тартразин	Тартразин	102	0–7,5
Желтый «Солнечный закат»	Желтый «Солнечный закат»	110	0–1

допустимого дневного потребления, установленного ЖЕСФА. Далее, На et al. [15] оценили экспозицию потребителя сахарином натрия, аспартамом и стевиозидом и подтвердили, что для большинства потребителей в Корее уровни потребления данных пищевых добавок не превышали 20 % их соответствующего ДДП, однако уровень потребления сахара натрия детьми в возрасте 1–2 лет достигал 60 % от ДДП. Эти же авторы также оценили экспозицию синтетическими красителями в Корее [16]. Rao et al. [17] оценили уровни потребления синтетических пищевых красителей, таких как тартразин, желтый «Солнечный закат» и эритрозин в Индии. По их оценке потребление составило 7,5; 2,5 и 0,1 мг/кг м.т. соответственно. Еще одно исследование, проведенное в Индии, показало, что хотя желтый «Солнечный закат» и тартразин были наиболее популярными красителями, используемыми в Индии, в большинстве пищевых продуктов применялась смесь из двух красителей и более [18].

Во Вьетнаме в недавних исследованиях оценка риска проводилась для контроля содержания химических и микроорганизмов. Оценивался риск, связанный с микотоксинами или тяжелыми металлами [19–21]. Однако оценка риска, связанного с пищевыми добавками, пока не проводилась. Поэтому оценка общей химической экспозиции на основе анализа совокупного потребления пищевых продуктов населением Вьетнама является важным параметром, необходимым для изучения воздействия данных химических соединений на здоровье населения Вьетнама.

Материалы и методы. В данном исследовании содержится оценка риска здоровью населения Вьетнама, вызванного шестью вышеупомянутыми пищевыми добавками. Эта оценка включает стадии согласно руководствам ПСО/ВОЗ, а ее результаты сравниваются с приемлемым дневным потреблением, рекомендованным Codex Alimentarius.

Количество данных добавок оценивалось в тех образцах еды, которые с наибольшей вероятностью могли содержать их, включая кондитерские изделия, безалкогольные напитки, мясные полуфабрикаты и готовые мясные продукты, джем, специи, консервы, каши быстрого приготовления, растворимый кофе, молочные продукты, а также биодобавки.

Потребление пищи было изучено в городских и сельских районах шести провинций северного, центрального и южного Вьетнама, включая Ханой, Нам Дин, Туа Тьен Хуэ, Кванг Три, Хо Ши Мин и Тай Нин.

Респонденты были разделены на разные возрастные группы, включая маленьких детей (в возрасте до 5 лет включительно), младших школьников (6–10 лет), школьников и старшеклассников (11–18 лет), взрослых (19–40) и людей среднего возраста/пожилых людей (старше 40 лет). Всего в исследовании приняли участие 2700 семей, что

было подсчитано по формуле, используемой для расчета объема выборки. Всех участников исследования просили вспомнить, какие продукты питания из той или иной исследуемой группы пищевых продуктов они употребляли в течение последних 24 часов и в течение последней недели. Их вес был оценен с помощью шкал для оценки здоровья (для детей младшего возраста) или в ходе интервью (для других возрастных групп).

Всего во всех провинциях было отобрано 2970 пищевых проб. Образцы были проанализированы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в лаборатории Национального института контроля над продовольствием, сертифицированной по ISO/IEC 17025:2017.

Данные исследования потребления пищевых продуктов были обработаны с помощью пакета Epidata 3.1. Пакет SPSS 16.0 использован для оценки статистических данных по потреблению пищи и результатов тестов, полученных для различных пищевых добавок.

Результаты и их обсуждение. *Общие характеристики объекта исследования.* Всего в оценку вошли данные по 10 499 респондентам из 2700 семей. Распределение выборки по возрастным группам и средний вес участников исследования приведены в табл. 2.

Таблица 2

Средний вес в разных возрастных группах

Возрастная группа, лет	Частота	%	Вес	
			средний	стандартное отклонение
≤ 5	847	8,1	14,3	5,18
6–10	720	6,9	26,1	19,82
11–18	1051	10,0	43,7	11,53
19–40	3452	32,9	56,3	17,81
> 40	4429	42,2	56,7	13,91
Всего	10499	100,0	49,5	—

Распределение участников исследования по возрастным группам и их средний вес показывают, что большинство респондентов были старше 18 лет, так как их доля превышает 75 %. Средний вес респондентов в данных возрастных группах равнялся примерно 56,5 кг, в то время как средний вес по выборке был равен 49,5 кг. Эти результаты совпадают с существующим утверждением, что среднестатистический вес вьетнамца равен 55 кг. В данном исследовании действительный средний вес, равный 56,5 кг, подтвержден усредненными данными по выборке.

Определение содержания пищевых добавок в продуктах. Согласно методу определения содержания пищевых добавок, сертифицированному по ISO 17025, значения пределов обнаружения для бензоатов, сорбатов, сахарина, цикламата, тартразина и желтого «Солнечного заката» составляют 10,0; 2,0; 40,0; 0,5 и 0,5 мг/кг соответственно. Вследствие то-

го, что пищевые добавки, как правило, добавляются в пищевые продукты в значительных количествах, в данном исследовании было принято считать, что образцы, в которых не были обнаружены пищевые добавки, не содержат их.

Чаще всего в протестированных образцах еды встречались бензоаты и сорбаты. В частности, они были обнаружены в наиболее значительном количестве в таких продуктах, как желе, безалкогольные напитки, фарш, соусы чили и т.д. Заменители сахара обычно содержатся в сухофруктах и джеме. В этих двух категориях пищевых продуктов особенно высоко содержание цикламата. Красители были обнаружены в значительно меньших количествах, в основном в соусах чили.

В некоторых продуктах содержание пищевых добавок было очень низким, например, в лапше и кашах быстрого приготовления, в растворимом кофе и чае в пакетиках, мороженом, йогуртах, колбасе, сушеном мясе, жареном мясе, мясных консервах, овощных консервах и фруктах.

Вследствие того, что добавки не были обнаружены во многих продуктах, в некоторых случаях стандартное отклонение было очень высоким. Однако в рамках данного исследования для оценки риска в качестве исходных данных использовались средние значения.

Оценка потребления пищи и поступления пищевых добавок с продуктами из разных групп. На основании данных статистического исследования потребления пищи была получена характеристика потребления каждого пищевого продукта той или иной группой населения. Среди всех продуктов, включенных в исследование, только безалкогольные напитки потреблялись населением в таких количествах, поступление которых приводило к превышению нормы допустимого дневного потребления по бензоатам. Однако, что касается остальных продуктов и пищевых добавок, средняя полученная доза была ниже допустимого дневного потребления для каждой из них. Данные по группе безалкогольных напитков приведены в табл. 3, 4.

Как можно увидеть из полученных данных, число людей, употребляющих безалкогольные напитки, было довольно значительным, наибольшая доля была отмечена в возрастной группе подростков (11–18 лет, 76 %), но среднее разовое потребление напитка было наибольшим среди детей в возрасте 6–10 лет. Среднее дневное потребление, подсчитанное для всех возрастных групп, составляло примерно 400 г. Именно это количество потребляемого напитка использовалось для определения дозы пищевой добавки, поступающей в организм потребителя из той или иной возрастной группы (табл. 5).

Таблица 3

Содержание пищевых добавок в продуктах из разных продуктовых групп

Группа	Сорбат	Бензоат	Сахарин	Цикламат	Тартразин	Желтый «Солнечный закат»
Пироги / пирожные	38,01	6,84	4,35	0	0,17	0,42
Конфеты	6,17	44,83	19,89	6,27	4,77	3,25
Желе	256,2	124,1	7,43	21,67	2,22	2,45
Снеки	149,2	74,04	14,38	71,33	2,38	1,44
Безалкогольные напитки	19,36	76,6	28,07	2,3	1,84	4,37
Фруктовый сок	7,62	45,74	13,88	4,86	0,29	1,92
Джем	26,78	64,57	30,39	170,4	0,83	2,91
Сухофрукты	127,3	172,5	88,46	149,9	0,35	0,74
Мясной порошок	82,6	108,7	0	0	0	0
Фарш	163,8	287,6	0	0	0	0
Колбаса	30,9	17,74	0	0	0	0
Жареное мясо	23,25	16,21	0	0	0,07	0
Мясные консервы	0	4,66	0	0	0	0,08
Сушеное мясо	2,3	25,03	3,41	0	0,83	4,26
Соус чили	106,8	297,1	10,32	7,05	1,34	19,85
Соевый соус	71,2	201,8	15,84	0	0	1,07
Рыбный соус	75,81	181,2	49,74	0	0	0
Лапша быстрого приготовления	0	9,2	0	0	0,76	0,42
Каша быстрого приготовления	0	0,78	0,69	0,74	0,08	0,07
Растворимый кофе	0	0	24,54	0	0	0
Чай в пакетиках	0	2,13	2,54	0	0,08	0,09
Овощные консервы	12,46	31,1	7,33	6,34	0,04	0,01
Мороженое	0	0	0	0	0,13	0,44
Йогурт	0	2,37	2,91	0	0,46	0,53
Биодобавки	10,83	26,17	5,79	0	5,09	8,21

Таблица 4

Потребление безалкогольных напитков разными группами населения

Возрастная группа, лет	Всего	Количество людей		Поступление (г/сут)			
		абс.	%	среднее	ст. отклонение	min	max
	695	248	35,7				
≤ 5	626	347	55,4	337,2	229,84	25	1500
6–10	788	563	71,4	429,5	488,99	250	6000
11–18	1965	1161	59,1	381,7	260,37	250	4500
19–40	2259	989	43,8	407,2	316,61	250	6000
> 40	6333	3308	52,2	411,6	297,44	250	3000
Всего	695	248	35,7	401,3	320,28	25	6000

Таблица 5

Поступление пищевой добавки в разных возрастных группах (мг/кг м.т.) с потребляемым безалкогольным напитком

Возрастная группа, лет	Пищевая добавка	Кол-во	Среднее	Ст. откл	Min	Max
≤ 5	Сорбат	248	0,456568	0,311178	0,033850	2,030770
	Бензоат	248	1,806463	1,231212	0,133920	8,034970
	Сахарин	248	0,661977	0,451176	0,049070	2,944410
	Циклакат	248	0,054241	0,036968	0,004020	0,241260
	Тартразин	248	0,043393	0,029575	0,003220	0,193010
	Желтый «Солн. закат»	248	0,103058	0,070240	0,007640	0,458390
6–10	Сорбат	347	0,318595	0,362717	0,185440	4,450570
	Бензоат	347	1,260555	1,435130	0,733720	17,609200
	Сахарин	347	0,461929	0,525902	0,268870	6,452870
	Циклакат	347	0,037850	0,043091	0,022030	0,528740
	Тартразин	347	0,030280	0,034473	0,017620	0,422990
	Желтый «Солн. закат»	347	0,071914	0,081874	0,041860	1,004600
11–18	Сорбат	563	0,169111	0,115353	0,110760	1,993590
	Бензоат	563	0,669107	0,456406	0,438220	7,887870
	Сахарин	563	0,245194	0,167249	0,160580	2,890500
	Циклакат	563	0,020091	0,013704	0,013160	0,236840
	Тартразин	563	0,016073	0,010963	0,010530	0,189470
	Желтый «Солн. закат»	563	0,038172	0,026038	0,025000	0,450000
19–40	Сорбат	1161	0,140013	0,108876	0,085970	2,063230
	Бензоат	1161	0,553978	0,430780	0,340140	8,163410
	Сахарин	1161	0,203005	0,157859	0,124640	2,991470
	Циклакат	1161	0,016634	0,012935	0,010210	0,245120
	Тартразин	1161	0,013307	0,010348	0,008170	0,196090
	Желтый «Солн. закат»	1161	0,031604	0,024576	0,019400	0,465720
> 40	Сорбат	989	0,140532	0,101561	0,085360	1,024340
	Бензоат	989	0,556029	0,401839	0,337740	4,052910
	Сахарин	989	0,203756	0,147253	0,123770	1,485190
	Циклакат	989	0,016695	0,012066	0,010140	0,121690
	Тартразин	989	0,013356	0,009653	0,008110	0,097350
	Желтый «Солн. закат»	989	0,031721	0,022925	0,019270	0,231220

Наиболее высокая средняя потребленная доза была определена для бензоатов в возрастной группе младше 5 лет, где она составила 1,81 мг/кг м.т. Что касается остальных пищевых добавок, то их доза, потребленная с безалкогольным напитком, также выше дозы, поступающей с любым другим пищевым продуктом.

Оценка общего поступления пищевых добавок с учетом всего потребленного рациона. Отталкиваясь от гипотезы, что потребитель употребляет в пищу хотя бы один пищевой продукт из каждой продуктовой группы, мы оценили общее потребление всех пищевых добавок (табл. 6).

Согласно полученным результатам, наибольшие потребленные дозы отмечены для сорбатов и бензоатов в группе детей младше 5 лет, где они составили 1,5 и 1,9 мг/кг м.т. соответственно. Эти дозы все же ниже допустимого дневного потребления для обоих веществ. Для бензоатов, уровень дневного потребления, полученный в результате оценки, составлял от 10,6 до 38,0 % из соответствующего ДДП. Эта же цифра для сорбатов была намного ниже, от 0,56 до 1,8 % ДДП. Что касается остальных четырех пищевых добавок, то их совокупное потребление значительно ниже нормы допустимого дневного потребления. В наименьших

количествах в организмы потребителей поступают красители (тартразин и желтый «Солнечный закат»). Из заменителей сахара в больших количествах потребляется сахарин и в меньших – цикламат, но их потребление, тем не менее, в зависимости от возрастной группы в 15–40 раз ниже, чем допустимое дневное потребление.

Общее потребление пищевых добавок, превышающее допустимое дневное потребление, оценено для каждого потребителя (табл. 7).

Согласно вышеупомянутой гипотезе, наибольшую долю потребителей составляют люди, по-

требляющие бензоаты в дозах, превышающих допустимое дневное потребление, особенно в младших возрастных группах. Дозы бензоата, потребляемые детьми младше 5 лет и в возрасте 6–10 лет, превышали допустимое дневное потребление на 4,6 и 2,6 % соответственно. В среднем примерно 0,8 % людей, чье потребление пищевых продуктов было оценено в данном исследовании, потребляют бензоаты в дозах, превышающих допустимое дневное потребление данной пищевой добавки.

Далее было выявлено, что некоторое количество людей потребляют сорбаты, сахарин и желтый

Таблица 6

Общее потребление пищевых добавок в разных возрастных группах (мг/кг м.т.)

Возрастная группа, лет	Пищевая добавка	Кол-во	Среднее	Ст. откл.	Min	Max
≤ 5	Сорбат	764	1,548362	2,160869	0,000000	36,947490
	Бензоат	764	1,886320	1,947033	0,000000	21,280590
	Сахарин	764	0,330762	0,483127	0,000000	3,420870
	Цикламат	764	0,177728	0,241519	0,000000	3,265000
	Тартразин	764	0,029699	0,038514	0,000000	0,392030
	Желтый «Солн. закат»	764	0,055880	0,079646	0,000000	0,568370
6–10	Сорбат	645	1,246741	1,326715	0,002490	20,205960
	Бензоат	645	1,711453	1,702170	0,005500	24,146250
	Сахарин	645	0,348452	0,501063	0,000000	7,567360
	Цикламат	645	0,150885	0,164616	0,000000	1,788870
	Тартразин	645	0,028883	0,035141	0,000000	0,549210
	Желтый «Солн. закат»	645	0,057721	0,079524	0,000000	1,220920
11–18	Сорбат	813	0,763875	0,640765	0,000000	5,181750
	Бензоат	813	1,222627	0,822839	0,000000	7,933700
	Сахарин	813	0,234662	0,202015	0,000000	2,908430
	Цикламат	813	0,085542	0,081287	0,000000	0,647320
	Тартразин	813	0,017807	0,013804	0,000000	0,194340
	Желтый «Солн. закат»	813	0,038611	0,032411	0,000000	0,453840
19–40	Сорбат	2551	0,411440	0,373940	0,000000	4,182480
	Бензоат	2551	0,771790	0,640250	0,003870	10,731790
	Сахарин	2551	0,131729	0,176981	0,000000	3,751350
	Цикламат	2551	0,037838	0,057337	0,000000	0,504090
	Тартразин	2551	0,008916	0,011403	0,000000	0,214140
	Желтый «Солн. закат»	2551	0,021114	0,028083	0,000000	0,576460
> 40	Сорбат	2228	0,272799	0,366641	0,000000	6,053790
	Бензоат	2228	0,538597	0,579170	0,000000	6,313950
	Сахарин	2228	0,127510	0,162306	0,000000	1,512330
	Цикламат	2228	0,040153	0,057071	0,000000	0,683800
	Тартразин	2228	0,008904	0,010481	0,000000	0,100320
	Желтый «Солн. закат»	2228	0,020258	0,025695	0,000000	0,234780

Таблица 7

Число и доля потребителей, которые получают пищевые добавки в количествах выше, чем допустимое дневное потребление, согласно вышеупомянутой гипотезе

Возрастная группа, лет	Сорбаты		Бензоаты		Сахарин		Цикламат		Тартразин		Желтый «Солн. закат»	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤ 5	1	0,1	35	4,6	–	–	–	–	–	–	–	–
6–10	–	–	17	2,6	2	0,3	–	–	–	–	2	0,3
11–18	–	–	3	0,4	–	–	–	–	–	–	–	–
19–40	–	–	2	0,1	–	–	–	–	–	–	–	–
> 40	–	–	2	0,1	–	–	–	–	–	–	–	–
Всего	1	0,01	59	0,8	2	0,03	–	–	–	–	2	0,03

«Солнечный закат» в дозах, превышающих допустимое дневное потребление данных пищевых добавок; такие потребители были обнаружены в младших возрастных группах. Однако рисками, связанными с поступлением данных пищевых добавок в организм, вполне можно пренебречь ввиду их незначительности.

Ни один участник исследования не потреблял цикламат или тартразин в количествах, превышающих допустимое дневное потребление, что означает, что риски, связанные с данными пищевыми добавками, являются очень низкими.

Выводы. Первое всеобъемлющее исследование пищевого рациона было проведено с помощью

оценки рисков, связанных с шестью пищевыми добавками. Результаты исследования показали, что среднее потребление пищевых добавок населением Вьетнама находится в пределах, рекомендованных Codex Alimentarius. Данное исследование может служить основой для разработки рекомендаций по более эффективному управлению рисками, связанными с применением пищевых добавок, и информированием об этих рисках.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Codex Alimentarius. General standard for food additives. Codex Stan 192–1995. – 2018. – 475 p.
2. Screening determination of food additives using capillary electrophoresis coupled with contactless conductivity detection: A case study in Vietnam / T.H.H. Le, T.Q.H. Nguyen, C.S. Tran, T.T. Vu, T.L. Nguyen, V.H. Cao [et al.] // Food Control. – 2017. – Vol. 77. – P. 281–289.
3. Hoang Y.T.H., Vu A.T.L. Sodium Benzoate and Potassium Sorbate in Processed Meat Products Collected in Ho Chi Minh City // International Journal on Advanced Science Engineering Information Technology. – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 477–482.
4. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. – Stuttgart: World Health Organization, 2009. – 95 p.
5. Galli C.L., Marinovich M., Lotti M. Is the acceptable daily intake as presently used as an axiom or a dogma // Toxicology Letters. – 2008. – Vol. 180. – P. 93–99.
6. Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 202), potassium benzoate (E211) and calcium sorbate (E 213) as food additives // EFSA Journal. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 4433. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4433
7. Scientific Opinion on the re-evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives // EFSA Journal. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 4144. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4144
8. Scientific Opinion on the re-evaluation of sunset yellow FCF (E 110) as a food additive // EFSA Journal. – 2009. – Vol. 7, № 11. – P. 1330. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1330
9. Scientific Opinion on the re-evaluation of tartrazine (E 102) // EFSA Journal. – 2009. – Vol. 7, № 11. – P. 1331. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1331
10. Opinion on saccharin and its sodium, potassium and calcium salts. European commission. CS/ADD/EDUL/148-F [Электронный ресурс]. – Brussels, 1997. – 8 p. – URL: <https://www.sweeteners.org/category/24/article/257/opinion-on-saccharin-and-its-sodium-potassium-and-calcium-salts> (дата обращения: 03.06.2019).
11. Food Additives Data Book. Second edition / In: J. Smith, L. Hong-Shum eds. – West Sussex: Wiley-Blackwell Publ., 2011. – 1128 p.
12. Cressey P., Jones S. Levels of preservatives (sulfite, sorbate and benzoate) in New Zealand foods and estimated dietary exposure // Food Additives & Contaminants. Part A. – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 604–613.
13. Bemrah N., Leblanc J.C., Volatier J.L. Assessment of dietary exposure in the French population to 13 selected food colours, preservatives, antioxidants, stabilizers, emulsifiers and sweeteners // Food Additives & Contaminants. Part B. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 2–14.
14. Daily intake assessment of saccharin, stevioside, D-sorbitol and aspartame from various processed foods in Korea / M.S. Chung, H.J. Suh, W. Yoo, S.H. Choi, Y.J. Cho, C.J. Kim // Food Additives & Contaminants. – 2005. – Vol. 22, № 11. – P. 1087–1097.
15. Assessment of Korean consumer exposure to sodium saccharin, aspartame and stevioside / M.S. Ha, S.D. Ha, S.H. Choi, D.H. Bae // Food Additives & Contaminants. Part A. – 2013. – Vol. 30, № 7. – P. 1238–1247.
16. Exposure assessment of synthetic colours approved in Korea / M.S. Ha, S.D. Ha, S.H. Choi, D.H. Bae // Food Additives & Contaminants. Part A. – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 643–653.
17. Exposure assessment to synthetic food colours of a selected population in Hyderabad, India / P. Rao, R.V. Bhat, R.V. Sudershan, T.P. Krishna, N. Naidu // Food Additives & Contaminants. – 2004. – Vol. 21, № 5. – P. 415–421.
18. Usage pattern of synthetic food colours in different states of India and exposure assessment through commodities preferentially consumed by children / S. Dixit, S.K. Purshottam, S.K. Khanna, M. Das // Food Additives & Contaminants. Part A. – 2011. – Vol. 28, № 8. – P. 996–1005.
19. Contamination of groundwater and risk assessment for arsenic exposure in Ha Nam province, Vietnam / V.A. Nguyen, S. Bang, H.V. Pham, K.W. Kim // Environment International. – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 466–472.
20. Aflatoxins and fumonisins in rice and maize staple cereals in Northern Vietnam and dietary exposure in different ethnic groups / T.M.H. Bui, D.T. Le, T.D. Tran, H. Madsena, L. Brimer, A. Dalsgaard // Food Control. – 2016. – Vol. 70. – P. 191–200.
21. Dietary exposure to aflatoxin B1, ochratoxin A and fumonisins of adults in Lao Cai province, Viet Nam: A total dietary study approach / T.M.H. Bui, D.T. Le, H.T. Do, L. Brimer, A. Dalsgaard // Food and Chemical Toxicology. – 2016. – Vol. 98 (Part B). – P. 127–133.

Оценка пищевых рисков вызванных пищевыми добавками: целевое исследование питания во Вьетнаме / Нгуен Ханг Лонг, Ли Ти Хонг Хао, Ву Ти Транг, Тран Цао Шон, Лам Куок Ханг // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 74–82. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.08



ASSESSING DIETARY RISKS CAUSED BY FOOD ADDITIVES: A CASE STUDY OF TOTAL DIET IN VIETNAM

Nguyen Hung Long¹, Le Thi Hong Hao², Vu Thi Trang², Tran Cao Son², Lam Quoc Hung¹

¹Vietnam Food Administration, 138A Giảng Võ Ba Đình, Hanoi, Vietnam

²National Institute for Food Control, 65 Phạm Thận Duật, Hanoi, Vietnam

A risk assessment study of 6 types of food additives (including benzoates, sorbates, cyclamate, saccharin, tartrazine, and sunset yellow) in Vietnamese diets was conducted based on the food consumption research and food additives concentration followed by the guideline of World Health Organization. Surveys on food consumption and food sampling were conducted in 6 provinces including Ha Noi, Ho Chi Minh, Thua Thien Hue, Nam Dinh, Tay Ninh and Quang Tri. The survey results have determined the amount of food consumed for each different food product groups on different age groups. Test results of 6 food additives including benzoates, sorbates, saccharins, cyclamates, tartrazine and sunset yellow FCF using HPLC method show that benzoates and sorbates are the two most discovered groups of substances in the tested samples. The highest concentrations of these compounds were on jelly, soft drinks, ground meat, chilli sauce ... Types of food additives used as sweeteners are common in dried fruits, jam; the cyclamate content was very high in these two product groups. The colouring agents content were at a much lower level, mainly found in chili sauce. Risk assessment results show that total intake of sorbate and benzoate in the group of children under 5 years old were the highest value, which was 38 % of ADI. For all other age groups, the risk ranged from 10.6 to 34.0 % ADI for benzoates and from 0.56 to 1.8 % ADI for sorbates. For the remaining 4 food additives, total consumption was much lower than their ADIs. With the assumption that people used all types of food, 0.8 % of the population had the intake of benzoate exceed its ADI.

References

1. Codex Alimentarius. General standard for food additives. *Codex Stan 192–1995*, 2018, 475 p.
2. Le T.H.H., Nguyen T.Q.H., Tran C.S., Vu T.T., Nguyen T.L., Cao V.H. [et al.]. Screening determination of food additives using capillary electrophoresis coupled with contactless conductivity detection: A case study in Vietnam. *Food Control*, 2017, vol. 77, pp. 281–289.
3. Hoang Y.T.H., Vu A.T.L. Sodium Benzoate and Potassium Sorbate in Processed Meat Products Collected in Ho Chi Minh City. *International Journal on Advanced Science Engineering Information Technology*, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 477–482.
4. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Stuttgart, World Health Organization Publ., 2009, 95 p.
5. Galli C.L., Marinovich M., Lotti M. Is the acceptable daily intake as presently used as an axiom or a dogma. *Toxicology Letters*, 2008, vol. 180, pp. 93–99.
6. Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 202), potassium benzoate (E211) and calcium sorbate (E 213) as food additives. *EFSA Journal*, 2016, vol. 14, no. 3, pp. 4433. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4433
7. Scientific Opinion on the re-evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives. *EFSA Journal*, 2015, vol. 13, no. 6, pp. 4144. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4144
8. Scientific Opinion on the re-evaluation of sunset yellow FCF (E 110) as a food additive. *EFSA Journal*, 2009, vol. 7, no. 11, pp. 1330. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1330
9. Scientific Opinion on the re-evaluation of tartrazine (E 102). *EFSA Journal*, 2009, vol. 7, no. 11, pp. 1331. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1331
10. Opinion on saccharin and its sodium, potassium and calcium salts. European commission, CS/ADD/EDUL/148-F. Brussels, 1997, 8 p. Available at: <https://www.sweeteners.org/category/24/article/257/opinion-on-saccharin-and-its-sodium-potassium-and-calcium-salts> (03.06.2019).

© Nguyen Hung Long, Le Thi Hong Hao, Vu Thi Trang, Tran Cao Son, Lam Quoc Hung, 2019

Nguyen Hung Long – Deputy director (e-mail: nguyenhunglong1002@gmail.com; tel.: +8 (491) 225-05-27; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-2439>).

Le Thi Hong Hao – Director general (e-mail: lethihonghao@yahoo.com; tel.: +8 (490) 424-81-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3570-8570>).

Vu Thi Trang – Head of Laboratory of Food Quality and Food Additives Testing (e-mail: trang2103@gmail.com; tel.: +8 (491) 614-91-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0924-6376>).

Tran Cao Son – Head of Laboratory of Food Toxicology and Allergens Testing (e-mail: caoson32@gmail.com; tel.: +8 (498) 8683282; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9779-2715>).

Lam Quoc Hung – Head of Department of Food poisoning monitoring (e-mail: lamquochungmoh@gmail.com; tel.: +8 (491) 331-99-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0158-8905>).

11. Food Additives Data Book. Second edition. In: J. Smith, L. Hong-Shum eds. West Sussex, Wiley-Blackwell Publ., 2011, 1128 p.
12. Cressey P., Jones S. Levels of preservatives (sulfite, sorbate and benzoate) in New Zealand foods and estimated dietary exposure. *Food Additives & Contaminants. Part A*, 2009, vol. 26, no. 5, pp. 604–613.
13. Bemrah N., Leblanc J.C., Volatier J.L. Assessment of dietary exposure in the French population to 13 selected food colours, preservatives, antioxidants, stabilizers, emulsifiers and sweeteners. *Food Additives & Contaminants. Part B*, 2008, vol. 1, no. 1, pp. 2–14.
14. Chung M.S., Suh H.J., Yoo W., Choi S.H., Cho Y.J., Kim C.J. Daily intake assessment of saccharin, stevioside, D-sorbitol and aspartame from various processed foods in Korea. *Food Additives & Contaminants*, 2005, vol. 22, no. 11, pp. 1087–1097.
15. Ha M.S., Ha S.D., Choi S.H., Bae D.H. Assessment of Korean consumer exposure to sodium saccharin, aspartame and stevioside. *Food Additives & Contaminants. Part A*, 2013, vol. 30, no. 7, pp. 1238–1247.
16. Ha M.S., Ha S.D., Choi S.H., Bae D.H. Exposure assessment of synthetic colours approved in Korea. *Food Additives & Contaminants. Part A*, 2013, vol. 30, no. 4, pp. 643–653.
17. Rao P., Bhat R.V., Sudershan R.V., Krishna T.P., Naidu N. Exposure assessment to synthetic food colours of a selected population in Hyderabad, India. *Food Additives & Contaminants*, 2004, vol. 21, no. 5, pp. 415–421.
18. Dixit S., Purshottam S.K., Khanna S.K., Das M. Usage pattern of synthetic food colours in different states of India and exposure assessment through commodities preferentially consumed by children. *Food Additives & Contaminants. Part A*, 2011, vol. 28, no. 8, pp. 996–1005.
19. Nguyen V.A., Bang S., Pham H.V., Kim K.W. Contamination of groundwater and risk assessment for arsenic exposure in Ha Nam province, Vietnam. *Environment International*, 2009, vol. 35, no. 3, pp. 466–472.
20. Bui T.M.H., Le D.T., Tran T.D., Madsena H., Brimer L., Dalsgaard A. Aflatoxins and fumonisins in rice and maize staple cereals in Northern Vietnam and dietary exposure in different ethnic groups. *Food Control*, 2016, vol. 70, pp. 191–200.
21. Bui T.M.H., Le D.T., Do H.T., Brimer L., Dalsgaard A. Dietary exposure to aflatoxin B1, ochratoxin A and fumonisins of adults in Lao Cai province, Viet Nam: A total dietary study approach. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, vol. 98 (Part B), pp. 127–133.

Nguyen Hung Long, Le Thi Hong Hao, Vu Thi Trang, Tran Cao Son, Lam Quoc Hung. Assessing dietary risks caused by food additives: a case study of total diet in Vietnam. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 74–82. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.08.eng

Получена: 19.04.2019

Принята: 14.06.2019

Опубликована: 30.06.2019

УДК 57.084.1: 576.08: 576.356.3: 613.2
DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.09

Читать
онлайн



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПОДСЛАСТИТЕЛЕЙ В ЭКСПРЕСС-БИОТЕСТЕ

А.В. Самойлов¹, Н.М. Сураева¹, М.В. Зайцева^{1,2}, М.Н. Курбанова¹, В.В. Столбова²

¹ Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова, Россия, 142703, г. Видное, ул. Школьная, 78

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

В связи с увеличивающимся объемом производства и потребления населением различных пищевых добавок существенно возрастает риск их токсического воздействия. Часто эти добавки встречаются в различных сочетаниях друг с другом в продуктах питания и окружающей среде, употребляются продолжительное время и могут стать причиной проявления особо опасных мутагенных и канцерогенных эффектов. Поэтому оценка комбинированного действия пищевых добавок остается важнейшей проблемой их безопасности. Определенными преимуществами для скрининга токсических и мутагенных эффектов химических соединений обладают растительные тест-системы и использование вариантов цитогенетического анализа данных биотестирования. При этом особое место среди них продолжает занимать Allium-тест, в котором в качестве тест-объекта используются корни лука репчатого Allium сера. При сравнении с другими тестами с использованием животных и различных культур клеток этот тест оказывался менее сложным и затратным в исполнении и более чувствительным.

Целью настоящей работы было исследование влияния синтетических сахарозаменителей аспартама и сукралозы на пророст биомассы и частоту митотических аномалий в клетках апикальной меристемы корней лука репчатого A. сера. Оценивался также синергетический эффект при совместном воздействии этих химических соединений. Выявлено, что аспартам значительно снижал массу корней по сравнению с контролем, тогда как в отношении сукралозы не было зафиксировано токсического эффекта. Максимальная токсичность была зарегистрирована при совместной обработке тест-системы подсластителями, что оценено как результат синергетического эффекта. Частота хромосомных aberrаций в опытных образцах незначимо отличалась от таковой в контроле, но были отмечены достоверные изменения в спектре хромосомных аномалий клеток корневой меристемы. Преобладающим типом нарушений были нарушения процесса расхождения хромосом и аномалии митотического аппарата.

Ключевые слова: сукралоза, аспартам, Allium сера, биотестирование, цитогенетический анализ, токсичность, хромосомные aberrации, аномалии митотического аппарата.

Аспартам и сукралоза являются популярными сахарозаменителями при производстве широкого ассортимента пищевых продуктов, таких как безалкогольные напитки, кондитерские изделия, жевательная резинка, молочные продукты, варенье, различные соусы и приправы, а также низкокалорийные продукты. Аспартам представляет собой искусственно синтезированное химическое соединение – L-Аспартил-L-фенилаланин. Он хорошо растворим в воде, примерно в 200 раз слаще сахарозы и не пригоден для пищевых продуктов, которые подвергаются термообработке, так как при нагрева-

нии разрушается и утрачивает сладкий вкус. Другой распространенный в пищевой промышленности подсластитель – сукралозу (трихлоргалактосахарозу) – получают из сахарозы путем химического преобразования. Она термостабильна, по вкусу напоминает обычный сахар, но при этом в 600 раз слаще сахарозы. Эти подсластители официально одобрены FDA (Food and Drug Administration) в 1981 и 1998 г. соответственно. Аспартам используется в качестве подсластителя в более чем 90 странах мира при изготовлении 6000 различных видов продуктов [1]. Потребление сукралозы зафиксировано в более чем

© Самойлов А.В., Сураева Н.М., Зайцева М.В., Курбанова М.Н., Столбова В.В., 2019

Самойлов Артем Владимирович – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией качества и безопасности пищевой продукции (e-mail: molgen@vniit.ru; тел.: 8 (495) 541-87-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5655-174X>).

Сураева Наталья Михайловна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории качества и безопасности пищевой продукции (e-mail: nsuraeva@yandex.ru; тел.: 8 (495) 541-87-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0144-8128>).

Зайцева Мария Вячеславовна – младший научный сотрудник лаборатории качества и безопасности пищевой продукции (e-mail: mascha.zajtseva2014@yandex.ru; тел.: 8 (495) 541-87-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-883X>).

Курбанова Мадинат Насрудиновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории качества и безопасности пищевой продукции (e-mail: sk5969@yandex.ru; тел.: 8 (495) 541-87-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5798-554X>).

Столбова Валерия Владимировна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры радиэкологии и экотоксикологии факультета почвоведения (e-mail: vstol@bk.ru; тел.: 8 (495) 939-22-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-5533>).

70 странах мира. Кроме того, сукралоза, благодаря высокой химической стабильности ее молекулы и хорошей растворимости в воде, рассматривается как потенциальный загрязнитель окружающей среды. Сукралоза уже была обнаружена в водных бассейнах некоторых стран и даже в атлантическом Гольфстриме в пределах концентраций 0,1–1,0 г/л, и поэтому ставится вопрос о возможных рисках техногенного загрязнения природной среды этим агентом [2].

В связи с непрерывно увеличивающимся объемом производства пищевой продукции и разнообразием потребления населением данных пищевых добавок существенно возрастает риск здоровью и загрязнения ими окружающей среды. Представленный в зарубежной литературе анализ данных о безопасности искусственных подсластителей носит противоречивый характер. Тестирование проводилось на моделях культур клеток человека, животных, бактерий и на лабораторных животных. В большей части ранних публикаций подтверждалась безопасность аспартама и сукралозы при существующих нормах потребления на основании отсутствия генотоксического и острого токсического эффектов при использовании стандартных тестов, хотя также сообщалось о фактах индуцирования ими хромосомных aberrаций [1, 3–7]. Однако в последние годы появились новые факты токсичных эффектов этих подсластителей, и, как следствие, предлагалось тщательно контролировать их потребление. Так, с сукралозой были связаны определенные опасения в плане риска здоровья людей ввиду ее хлорированной структуры, так как известно, что хлорированный сахар и продукты его гидролиза, которые имеют структурное сходство с сукралозой, разрушают нервные клетки. В исследовании *in vitro* с использованием клеток печени человека было обнаружено, что сукралоза реагирует с восстановленной формой витамина В₁₂, и было высказано предположение, что такие реакции могут влиять на уровень обмена этого витамина [2]. Подтверждено и негативное влияние искусственных подсластителей, в том числе и сукралозы, на микробиоту кишечника, следствием чего были дисбактериоз и воспалительные реакции в печени мышей [8]. Согласно литературным данным, еще более серьезные последствия для здоровья могут быть связаны с употреблением аспартама в пищевых продуктах. Было показано, что добавление в питьевую воду аспартама в течение двух месяцев приводило к повреждению печени у крыс за счет индукции гипергликемии, накопления различных видов липидов на фоне окислительного стресса [9]. Гистологические и иммуногистохимические исследования генеративных тканей крыс, в диете которых присутствовал аспартам, выявили значительные нарушения в тканях плаценты и плода [10]. Также было обнаружено, что хроническое потребление аспартама, особенно на ранних стадиях развития и в течение длительных периодов, может приводить к изменениям нервной системы, астроглиозу и снижению жизнеспособности нейронов префронтальной коры, миндалин, гиппокампа и гипоталамуса у крыс [11].

Необходимо отметить, что идеальные тест-системы для имитации человеческих или животных систем детоксикации и метаболизма химических соединений пока еще не удалось создать. Также необоснованно мало внимания до сих пор уделялось изучению механизмов системных (комбинированных, сочетанных) эффектов воздействия негативных факторов на тест-организм, поэтому новые тенденции в стратегическом планировании процедуры тестирования направлены именно на изменение алгоритма оценки токсичности в отношении смесей и пищевых матриц [12]. Указанные подсластители очень часто могут присутствовать в сочетаниях друг с другом при употреблении различных продуктов питания и, следовательно, могут оказывать как аддитивный, так и синергетический негативные эффекты на организм человека. Поэтому для оценки безопасности воздействия синтетических соединений особенно актуален в настоящее время принцип комплексного подхода, который может быть осуществлен и с помощью включения экспресс-биотестов в батарею тестирования.

Определенными преимуществами в комплексном скрининге токсичных, цитотоксичных и мутагенных эффектов обладают растительные тест-системы, в которых особое место занимает *Allium*-тест. В данном методе тест-объектом являются корни лука репчатого *Allium cepa*, а тест-функцией – изменение длины/биомассы и ряд цитологических и цитогенетических показателей клеток апикальной меристемы. В настоящее время этот тест рекомендован экспертами ВОЗ в качестве стандарта при цитогенетическом мониторинге окружающей среды. Более того, данный метод также был успешно апробирован на широком спектре факторов, таких как ионизирующее и неионизирующее излучения [13–16], пищевые добавки [17], гербициды [18], лекарственные препараты [19] и даже антимутагенный потенциал [20]. При сравнении с другими тестами с использованием животных и различных культур клеток *Allium*-тест оказывался даже более чувствительным [21], а надежность данных по мутагенности обычно не вызывает сомнений, так как очень редко ложноотрицательные результаты [22]. Полагаем, что тестирование аспартама и сукралозы в экспериментах *in vivo* с помощью *Allium*-теста позволит получить новые данные о биологических эффектах этих широко используемых пищевых добавок.

Целью настоящей работы является изучение токсичности и генотоксичности аспартама и сукралозы и их комбинаций с помощью двух модификаций *Allium*-теста.

Материалы и методы. В работе использовали подсластители: сукралозу (Alfa Aesar by Thermo Fisher Scientific) и аспартам (Alfa Aesar by Thermo Fisher Scientific). В качестве тест-организма применяли одинакового размера (2,5–3,0 см в диаметре) и массы (5–7 г) луковицы – севок лука репчатого *Allium cepa* L., сорта Штутгартен. Луковицы были без зеленых листьев. Перед инкубацией удаляли сухую чешую с луковиц. Далее их помещали в слу-

чае контрольных групп пробирики объемом 10 мл с бутилированной питьевой водой, в опытных группах – в растворы подсластителей в этой же воде в концентрациях 1 и 2 г/л каждого, и совместно в концентрациях по 0,5 и 1,0 г/л. Концентрации подсластителей в растворе не превышали отечественных регламентированных норм их содержания в продуктах питания. Опытные и контрольные группы инкубировали в темноте в при 25 °С в течение пяти суток. Растворы в пробирках менялись ежедневно. После завершения инкубации корни у каждой луковицы срезали, удаляли с них остатки жидкости фильтровальной бумагой, взвешивали и далее использовали для проведения цитогенетического анализа клеток апикальной меристемы корней. Окрашивание препаратов производилось ацетоорсеином (1 г красителя орсеин разводили в 50 мл 45-ный % CH_3COOH). Для длительного хранения корни были помещены в 70 %-ный раствор этилового спирта. Далее приготавливались моментальные давленные препараты, анализ которых осуществлялся с помощью светового микроскопа Axioskop 40, Zeiss. В ходе цитогенетических исследований под микроскопом просматривали около 17 000 клеток. Статистическую обработку результатов проводили в программах Microsoft Excel и Statistica. В работе было использовано сравнение средних по критерию Стьюдента с угловым преобразованием Фишера, а также непараметрический критерий сравнения двух выборок по критерию Хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение. Для оценки токсичного, митозмодифицирующего и генотоксич-

ного действия аспартама и сукралозы в условиях Allium-теста были изучены следующие показатели: прирост массы корней при разных концентрациях и комбинациях подсластителей, митотический индекс, частота и спектр хромосомных aberrаций. Кроме этого, были использованы две модификации постановки Allium-теста – с предварительным проращиванием корней в течение двух суток и дальнейшим отбором луковиц с длиной корней не менее 1 см (1-я и 2-я модификации соответственно) и без предварительного проращивания. Полагаем, что с помощью этого набора показателей возможна наиболее достоверная регистрация различных типов физиологических и цитогенетических нарушений в этом биотесте, отражающих общетоксический и цито(гено)токсический эффекты соответственно. Подробнее хотелось бы остановиться на показателях токсичности, так как традиционно в Allium-тесте для оценки этого параметра измеряли длину корней, однако в наших исследованиях определялась их масса. Этот показатель имеет ряд неоспоримых преимуществ, в том числе и более высокую степень чувствительности [23]. Также было проведено совместное тестирование данных соединений на предмет выявления скрытого потенциала их токсичности как проявления синергетического эффекта.

Как видно из табл. 1 и 2, достоверные отличия от контроля в снижении прироста массы корней при обработке раствором аспартама были зафиксированы в двух модификациях теста. При этом сукралоза не оказывала токсичного действия.

Таблица 1

Эффект воздействия подсластителей на прирост массы корней, митотическую активность и частоту хромосомных aberrаций клеток меристемы корней лука в 1-й модификации теста ($n = 6$)

Вариант опыта	Средняя масса корней на луковицу, г	Митотический индекс, %	Хромосомные aberrации в расчете на, %	
			общее число клеток	делящиеся клетки
Контроль	$0,217 \pm 0,061$	5,91	0,29	4,83
Сукралоза, 1 г/л	$0,228 \pm 0,049$	6,23	0,34	5,45
Сукралоза, 2 г/л	$0,281 \pm 0,081$	6,26	0,96*	15,36*
Аспартам, 1 г/л	$0,161 \pm 0,047$	4,28*	0,55*	12,77*
Аспартам, 2 г/л	$0,108 \pm 0,041^{**}$	4,65*	0,29	6,31*
Сукралоза + аспартам, 0,5 г/л	$0,101 \pm 0,039^{**}$	6,95*	0,33	4,72
Сукралоза + аспартам, 1 г/л	$0,115 \pm 0,036^{**}$	4,76*	0,23	4,79

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,2$.

Таблица 2

Эффект воздействия подсластителей на прирост массы корней, митотическую активность и частоту хромосомных aberrаций клеток меристемы корней лука во 2-й модификации теста ($n = 5$)

Вариант опыта	Средняя масса корней на луковицу, г	Митотический индекс, %	Хромосомные aberrации в расчете на, %	
			общее число клеток	делящиеся клетки
Контроль	$0,469 \pm 0,070$	12,05	1,24	10,26
Сукралоза, 1 г/л	$0,429 \pm 0,100$	12,44	1,13	9,09*
Сукралоза, 2 г/л	$0,478 \pm 0,064$	14,37*	1,82	12,65*
Аспартам, 1 г/л	$0,206 \pm 0,045^*$	14,62*	1,34	9,19
Аспартам, 2 г/л	$0,224 \pm 0,043^*$	15,49*	1,73*	11,18
Сукралоза + аспартам, 0,5 г/л	$0,245 \pm 0,141^*$	16,55*	1,31	7,93*
Сукралоза + аспартам, 1 г/л	$0,140 \pm 0,027^*$	9,72*	0,82*	8,48*

Примечания: * – $p < 0,05$.

Важные результаты были получены при оценке комбинированных образцов этих соединений во 2-й модификации теста. Дело в том, что если аспартам в концентрации 1 г/л достоверно снижал массу корней почти в два раза по сравнению с контролем, то при добавлении сукралозы в той же концентрации токсичность смеси значимо возрастала уже более чем в четыре раза. Более того, этот эффект был дозозависимым. Таким образом, эти данные свидетельствовали о наличии синергетического эффекта, в результате которого смесь двух химических соединений оказывалась более токсичной, чем каждый из них в отдельности за счет проявления системного эффекта. Этот факт особенно настораживает, так как эти химические соединения могут поступать одновременно как в организм человека, так и присутствовать в различных комбинациях как загрязнители окружающей среды.

Известно, что отклонение митотического индекса у тест-организма, как в сторону возрастания, так и уменьшения, является показателем цитотоксичности тестируемой среды [24]. Анализ значения этого показателя в опытных образцах с аспартамом в двух модификациях теста статистически отличался от контрольных (см. табл. 1, 2), при этом в 1-й модификации в сторону уменьшения, а во 2-й – возрастания. В образцах с сукралозой достоверная разница была отмечена только во 2-й модификации теста и при высокой концентрации этого подсластителя. Таким образом, был зарегистрирован митотоксический эффект как в образцах с аспартамом, так и с сукралозой, но он был невысоким, так как доля митотических клеток во всех опытных группах статистически отличалась от контрольных значений незначительно (менее 40 %). Тогда как, например, пищевые консерванты и усилители вкуса способны в несколько раз уменьшать данный показатель [25].

Процент хромосомных aberrаций после обработки аспартамом и сукралозой (как отдельно, так

и в сочетании друг с другом) в двух модификациях теста оставался невысоким. Не был зафиксирован и дозозависимый эффект (см. табл. 1, 2). Эти данные согласуются с результатами других исследователей об отсутствии генотоксичных эффектов у этих соединений [26]. Далее нами был проанализирован спектр хромосомных aberrаций как вероятный результат адаптационных перестроек, вызванных воздействием этих соединений, или же как показатель специфичности их воздействия (рис. 1).

Выявленные aberrации были распределены нами на следующие группы: А – нарушения процесса расхождения хромосом (забегание, отставание); Б – аномалии митотического аппарата (слипание, многополосный митоз); В – aberrации, отражающие кластогенное действие фактора (мосты, фрагменты), и Г – прочие (фрагментация, агглютинация и pulverизация хромосом). Оказалось, что в 1-й модификации теста не было выявлено достоверных различий между группами по сравнению с контролем. Тогда как во 2-й модификации почти все варианты опытных образцов статистически достоверно отличались от контрольных, а основная доля нарушений приходилась на группы А и Б (рис. 2). При этом вновь, как в результатах по измерению массы корней, наиболее значимые различия наблюдались при комбинировании аспартама и сукралозы в концентрации 1 г/л.

Согласно представленным данным, аспартам и смесь аспартама с сукралозой в пределах установленных норм их содержания в продуктах питания вызывали достоверный дозозависимый токсичный эффект. Этот результат был получен, главным образом, при исследовании макроскопических параметров (прирост массы корней), так как этот параметр являлся суммой всех эффектов нарушений, а значит и обладал более высокой чувствительностью по сравнению с микроскопическими параметрами [17]. Таким образом, изложенные выше литературные

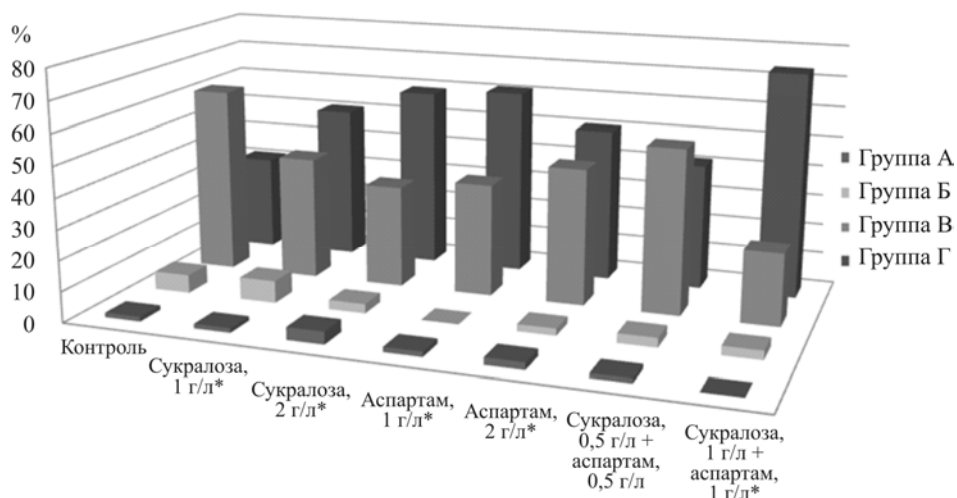


Рис. 1. Распределение хромосомных aberrаций по группам во 2-й модификации теста (%), * – $p < 0,05$

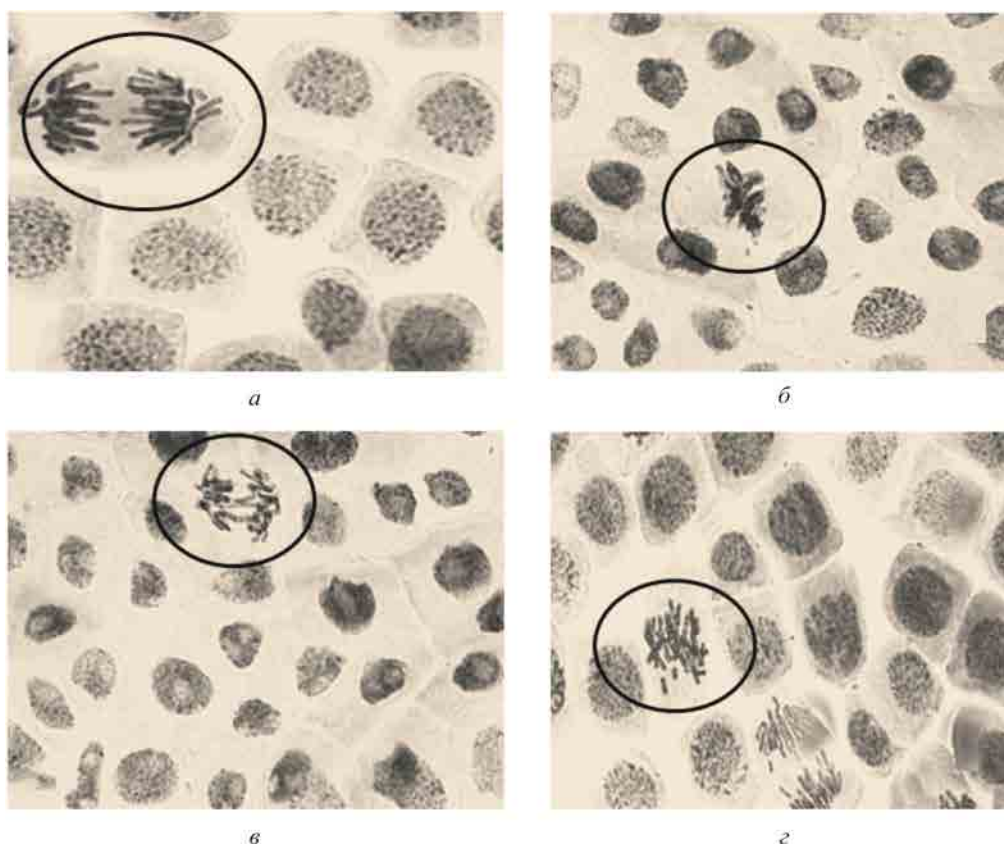


Рис. 2. Окрашенные препараты клеток меристемы лука:
а – забегание в анафазе, *б* – слипание в метафазе, *в* – мост в анафазе, *г* – фрагментация в метафазе

данные о том, что в экспериментах на животных данные подсластители были определены как факторы риска здоровью человека, подтвердились и в настоящем исследовании на растительном биотесте. В этом контексте еще более убедительными представляются аргументы в пользу пересмотра в сторону уменьшения рекомендуемых допустимых безопасных дозировок аспартама [27].

Выводы. По результатам анализа прироста массы корней после обработки аспартамом с помощью двух модификаций Allium-теста можно сделать достоверным вывод о токсичности аспартама в дозе 1 г/л (50 %-ная задержка прироста корней по сравнению с данными контроля). При этом аналогичного эффекта в отношении сукралозы обнаружено не было. Все испытываемые дозы не превышали уровня регламентированных норм их содержания в продуктах питания. Впервые были получены данные о комбинированном действии данных подсластителей и зафиксирован синергетический эффект.

Было показано, что эти химические соединения достоверно влияли на спектр хромосомных aberrаций в клетках меристемы по сравнению с данными контроля. Оказалось, что наиболее информативные результаты по оценке вышеуказанных показателей токсичности и генотоксичности были получены при постановке Allium-теста с предварительным проращиванием корней (2-я модификация).

Полученные результаты согласуются с вышеупомянутым теоретическим предположением об увеличении степени токсичности в отношении смесей аспартама и сукралозы, что необходимо учитывать при решении задач гигиенического регламентирования содержания их в пищевых продуктах.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Kirkland D., Gatehouse D. Aspartame: A review of genotoxicity data // Food and Chemical Toxicology. – 2015. – Vol. 84. – P. 161–168. DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.021
2. Sucralose induces biochemical responses in *Daphnia magna* / A.-K. Eriksson Wiklund, M. Adolfsson-Erici, B. Liewenborg, E. Gorokhova // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e92771. DOI: 10.1371/journal.pone.0092771
3. Исследование кластогенной активности пищевых сахарозаменителей / А.Д. Дурнев, А.В. Орищенко, А.В. Кулакова, Н.Ф. Берестень, С.Б. Середин // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 4. – С. 31–33.

4. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives / Y.F. Sasaki, S. Kawaguchi, A. Kamaya, M. Ohshita, K. Kabasawa, K. Iwama [et al.] // *Mutat. Res.* – 2002. – № 519. – P. 103–119.
5. Genotoxicity of Aspartame / E. Rencüzoğullari, B. Tüylü, M. Topaktas, I. Basri, A. Kayraldiz [et al.] // *Drug and Chemical Toxicology.* – 2004. – Vol. 3, № 27. – P. 257–268. DOI: 10.1081/DCT-120037506
6. Studies on the genotoxic effects of sucralose in laboratory mice / A. Sharma, S. Panwar, A.K. Singh, K.K. Jakhar // *Indian J. Anim. Res.* – 2007. – Vol. 1, № 41. – P. 1–8.
7. The absence of genotoxicity of sucralose / D. Brusick, V.L. Grotz, R. Slesinski, C.L. Kruger, A.W. Hayes // *Food Chem. Toxicol.* – 2010. – Vol. 11, № 48. – P. 3067–3072.
8. Quantitative proteomics reveals systematic dysregulations of liver protein metabolism in sucralose-treated mice / C.W. Liu, L. Chi, P. Tu, J. Xue, H. Ru, K. Lu // *J Proteomics.* – 2019. – Vol. 196. – P. 1–10. DOI: 10.1016/j.jprot.2019.01.011
9. Lebda M.A., Tohamy H.G., El-Sayed Y.S. Long-term soft drink and aspartame intake induces hepatic damage via dysregulation of adipocytokines and alteration of the lipid profile and antioxidant status // *Nutr. Res.* – 2017. – Vol. 41. – P. 47–55.
10. Shalaby A.M., Ibrahim MAAH., Aboregela A.M. Effect of aspartame on the placenta of adult albino rat. A Histological and Immunohistochemical Study // *Ann. Anat.* – 2019. – Vol. 224. – P. 133–141. DOI: 10.1016/j.aanat.2019.04.007
11. Astrogliosis and decreased neural viability as consequences of early consumption of aspartame and acesulfame potassium in male Wistar rats / A. Solis-Medina, J.J. Martínez-Magaña, V. Quintanar-Jurado, I. Gallegos-Silva [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 2031–2038.
12. B.J. Blaauboer, A.R. Boobis, B. Bradford, A. Cockburn, A. Constable, M. Daneshian [et al.] Considering new methodologies in strategies for safety assessment of foods and food ingredients // *Food and Chemical Toxicology.* – 2016. – P. 19–35. DOI: 10.1016/j.fct.2016.02.019
13. Evaluation of DNA damage in the root cells of *Allium cepa* seeds growing in soil of high background radiation areas of Ramsar-Iran / M. Saghirzadeh, M.R. Gharaati, Sh. Mohammadi, M. Ghiassi-Nejad // *Journal of Environmental Radioactivity.* 2018. – Vol. 99, № 10. – P. 1698–1702.
14. Песня Д.С., Романовский Д.С., Прохорова И.М. Разработка методики для оценки влияния УВЧ-излучения сотовых телефонов и других приборов с ЭМИ РЧ на организмы *in vivo* // *Ярославский педагогический вестник.* – 2010. – № 3. – С. 80–84.
15. Оценка цито- и генотоксичности природных вод в районе расположения хранилища радиоактивных отходов с помощью *Allium*-теста / А.А. Удалова, С.А. Гераськин, В.Г. Дикарев, Н.С. Дикарева // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 97–106.
16. Оценка цито- и генотоксичности подземных вод, отобранных на промплощадке Дальневосточного центра по обращению с радиоактивными отходами / А.А. Удалова, С.В. Пяткова, С.А. Гераськин, С.М. Киселев, С.В. Ахромеев // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2016. – Т. 2, № 56. – С. 208–219. DOI: 10.7868/S0869803116020132
17. Pandey H., Kumar V., Roy B.K. Assessment of genotoxicity of some common food preservatives using *Allium cepa* L. as a test plant // *Toxicology Reports.* – 2014. – № 1. – С. 300–308. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.06.002
18. Yildiz M., Evrim S.A. Genotoxicity testing of quizalofop-P-ethyl herbicide using the *Allium cepa* anaphase-telophase chromosome aberration assay // *Caryologia.* – 2008. – Vol. 1, № 61. – P. 45–52. DOI: 10.1080/00087114.2008.10589608
19. Tulay A.C., Oslem S.A. Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of *inula viscosa* leaf extracts with *Allium* test // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2010. – Vol. 2010. – 8 p.
20. Loganathan P.K., Natarajan P. G2 studies of antimutagenic potential of chemopreventive agent curcumin in *Allium cepa* root meristem cells // *Facta Universitatis, series: Medicine and Biology.* – 2008. – Vol. 1, № 15. – P. 20–23.
21. Fiskesjo G. The *Allium* Test as a standard in environmental monitoring // *Hereditas.* – 1985. – Vol. 102. – P. 99–112. DOI: 10.1111/j.1601-5223.1985.tb00471.x
22. Exposure of *Allium cepa* root cells to zidovudine or nevirapine induces cytogenotoxic changes / C.K. Onwuamah, S.O. Ekama, R.A. Audu, O.C. Ezechi, M.C. Poirier [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 3. – № 9. – P. e90296. DOI: 10.1371/journal.pone.0090296
23. Сравнительное изучение показателей токсической активности в аллиум-тесте / М.Н. Курбанова, Н.М. Сураева, В.П. Рачкова, А.В. Самойлов // *Аграрный вестник Урала.* – 2018. – № 4 (171). – С. 20–25.
24. Leme D.M., Marin-Morales M.A. *Allium cepa* test in environmental monitoring: A review on its application // *Mutation Research.* 2009. – Vol. 1, № 682. – P. 71–81. DOI: 10.1016/j.mrrev.2009.06.002
25. Antiproliferative and genotoxic effects of nature identical and artificial synthetic food additives of aroma and flavor / R.D.M. Nunes, I.M.S. Sales, S.I.O. Silva, J.M.C. Sousa, A.P. Peron // *Braz. J. Biol.* – 2017. – Vol. 1, № 77. – P. 150–154. DOI: 10.1590/1519-6984.12115
26. Olusegun E., Adegoke T., Adegoke O.A. Toxicity of food colours and additives: A review // *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.* – 2015. – Vol. 9, № 36. – P. 900–914. DOI: 10.5897/AJPP2015.4385
27. Choudhary A.K., Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame // *Nutr Rev.* – 2017. – Vol. 75, № 9. – P. 718–730. DOI: 10.1093/nutrit/nux035

Самойлов А.В., Сураева Н.М., Зайцева М.В., Курбанова М.Н., Столбова В.В. Сравнительная оценка токсичности пищевых подсластителей в экспресс-биотесте // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 83–90. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.09

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF ARTIFICIAL SWEETENERS TOXICITY VIA EXPRESS BIOTEST****A.V. Samoilov¹, N.M. Suraeva¹, M.V. Zaitseva^{1,2}, M.N. Kurbanova¹, V.V. Stolbova²**¹V.M. Gorbato's Federal Scientific Center for Nutrition Systems, RAS, 78 Shkolnaya Str., Vidnoe, 142703, Russian Federation²Moscow State University, 12 Bldg., 1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

Various food additives are being produced and consumed by population in greater and greater quantities and risks of probable toxic effects exerted by them are growing as well. These additives frequently occur in various combinations in food products and the environment, they can be consumed for a long period of time and produce hazardous mutagenic and carcinogenic effects. Therefore, it is extremely vital to assess combined impacts exerted by food additives so that their safety would be proven. There are certain advantages related to vegetative test-systems and cytogenetic analysis procedures for biological tests data when it comes to screening for toxic and mutagenic effects produced by chemicals. Allium-test which applies Allium cera bulb onion roots as a test-object is quite distinctive. When compared with other tests that employ animals and various cell cultures, this test turns out to be less complicated and costly and more sensitive as well.

Our research goal was to examine influences exerted by such artificial sweeteners as aspartame and sucralose on living weight gain and mitotic anomalies frequency in apical meristem cells in Allium cera bulb onion roots. We also assessed a synergy effect caused by combined exposure to both these chemicals. We detected that aspartame caused a significant decrease in root living weight against the control while there were no toxic effects caused by sucralose. Maximum toxicity was detected when a test-system was exposed to both artificial sweeteners together and it was considered to result from the above mentioned synergy effect. Chromosome aberrations frequency in test samples differed insignificantly from the control but we also detected authentic changes in chromosome anomalies spectrum in root meristem cells. Disorders in chromosome disjunction and anomalies in the mitotic apparatus were the most frequently registered ones.

Key words: sucralose, aspartame, Allium cepa, biological testing, cytogenetic analysis, toxicity, chromosome aberrations, anomalies in the mitotic apparatus.

References

1. Kirkland D., Gatehouse D. Aspartame: A review of genotoxicity data. *Food and Chemical Toxicology*, 2015, vol. 84, pp. 161–168. DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.021
2. Eriksson Wiklund A.-K., Adolfsson-Erici M., Liewenborg B., Gorokhova E. Sucralose induces biochemical responses in *Daphnia magna*. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 4, e92771 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0092777
3. Durnev A.D., Orishchenko A.V., Kulakova A.V., Beresten' N.F., Seredin S.B. Clastogenic activity of dietary sugar substitutes. *Voprosy meditsinskoi khimii*, 1995, vol. 41, no. 4, pp. 31–33.
4. Sasaki Y.F., Kawaguchi S., Kamaya A., Ohshita M., Kabasawa K., Iwama K. [et al.]. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat Res*, 2002, no. 519, pp. 103–119.
5. Rencüzoğullari E., Tüylü B., Topaktas M., Basri I., Kayraldiz A. Genotoxicity of Aspartame. *Drug and Chemical Toxicology*, 2004, vol. 3, no. 27, pp. 257–268. DOI: 10.1081/DCCT-120037506
6. Sharma A., Panwar S., Singh A.K., Jakhar K.K. Studies on the genotoxic effects of sucralose in laboratory mice. *Indian Journal Of Animal Research*, 2007, vol. 1, no. 41, pp. 1–8.
7. Brusick D., Grotz V.L., Slesinski R., Kruger C.L., Hayes A.W. The absence of genotoxicity of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, vol. 11, no. 48, pp. 3067–3072.

© Samoilov A.V., Suraeva N.M., Zaitseva M.V., Kurbanova M.N., Stolbova V.V., 2019

Artem V. Samoilov – candidate of biological sciences, head of laboratory of quality and safety of food products (e-mail: molgen@vniitek.ru; tel.: +7 (495) 541-87-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5655-174X>).

Natal'ya M. Suraeva – doctor of biology, chief researcher in laboratory of quality and safety of food products (e-mail: nsuraeva@yandex.ru; tel.: +7 (495) 541-87-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0144-8128>).

Mariya V. Zaitseva – junior researcher in laboratory of quality and safety of food products (e-mail: mascha.zaitseva2014@yandex.ru; tel.: +7 (495) 541-87-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-883X>).

Madinat N. Kurbanova – candidate of biological sciences, senior researcher in laboratory of quality and safety of food products (e-mail: sk5969@yandex.ru; tel.: +7 (495) 541-87-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5798-554X>).

Valeriya V. Stolbova – candidate of biological sciences, senior lecturer, department of radioecology and ecotoxicology, faculty of soil science (e-mail: vstol@bk.ru; tel.: +7 (495) 939-22-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-5533>).

8. Liu C.W., Chi L., Tu P., Xue J., Ru H., Lu K. Quantitative proteomics reveals systematic dysregulations of liver protein metabolism in sucralose-treated mice. *J Proteomics*, 2019, vol. 196, pp. 1–10. DOI: 10.1016/j.jprot.2019.01.011
9. Lebda M.A., Tohamy H.G., El-Sayed Y.S. Long-term soft drink and aspartame intake induces hepatic damage via dysregulation of adipocytokines and alteration of the lipid profile and antioxidant status. *Nutr. Res.*, 2017, vol. 41, pp. 47–55.
10. Shalaby A.M., Ibrahim MAAH., Aboregela A.M. Effect of aspartame on the placenta of adult albino rat. A Histological and Immunohistochemical Study. *Ann. Anat.*, 2019, vol. 224, pp. 133–141. DOI: 10.1016/j.aanat.2019.04.007
11. Solis-Medina A., Martínez-Magaña J.J., Quintanar-Jurado V., Gallegos-Silva I. [et al.] Astrogliosis and decreased neural viability as consequences of early consumption of aspartame and acesulfame potassium in male Wistar rats. *Metab. Brain Dis.*, 2018, vol. 33, no. 6, pp. 2031–2038.
12. Blaauw B.J., Boobis A.R., Bradford B., Cockburn A., Constable A., Daneshian M. [et al.]. Considering new methodologies in strategies for safety assessment of foods and food ingredients. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, pp. 19–35. DOI: 10.1016/j.fct.2016.02.019
13. Saghirzadeh M., Gharaati M. R., Mohammadi Sh., Ghiassi-Nejad M. Evaluation of DNA damage in the root cells of Allium cepa seeds growing in soil of high background radiation areas of Ramsar-Iran. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2018, vol. 99, no. 10, pp. 1698–1702.
14. Pesnya D.S., Romanovsky A.V., Prokhorova I.M. Working out technique for estimating the influence of UHF-radiation of cell telephones and other devices with EMR RF on organisms in vivo. *Yaroslavskii pedagogicheskii vestnik*, 2010, no. 3, pp. 80–84.
15. Oudalova A.A., Geras'kin S.A., Dikarev V.G., Dikareva N.S. Assessment of cyto- and genotoxicity of natural waters in the vicinity of radioactive waste storage facility using Allium test. *Radiation biology. Radioecology*, 2014, vol. 54, no. 1, pp. 97–106.
16. Oudalova A.A., Pyatkova S.V., Geras'kin S.A., Kiselev S.M., Akhromeev S.V. Assessment of cyto and genotoxicity of underground waters from the far Eastern Center on Radioactive Waste Treatment Site. *Radiation biology. Radioecology*, 2016, vol. 2, no. 56, pp. 208–219. DOI: 10.7868/S0869803116020132
17. Pandey H., Kumar V., Roy B.K. Assessment of genotoxicity of some common food preservatives using Allium cepa L. as a test plant. *Toxicology Reports*, 2014, no. 1, pp. 300–308. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.06.002
18. Yildiz M., Evrim S.A. Genotoxicity testing of quizalofop-P-ethyl herbicide using the Allium cepa anaphase-telophase chromosome aberration assay. *Caryologia*, 2008, vol. 1, no. 61, pp. 45–52. DOI: 10.1080/00087114.2008.10589608
19. Tulay A.C., Oslem S.A. Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of inula viscosa leaf extracts with Allium test. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, vol. 2010, 8 p.
20. Loganathan P.K., Natarajan P. G2 studies of antimutagenic potential of chemopreventive agent curcumin in Allium cepa root meristem cells. *Facta Universitatis, series: Medicine and Biology*, 2008, vol. 1, no. 15, pp. 20–23.
21. Fiskesjo G. The Allium Test as a standard in environmental monitoring. *Hereditas*, 1985, vol. 102, pp. 99–112. DOI: 10.1111/j.1601-5223.1985.tb00471.x
22. Onwuamah C.K., Ekama S.O., Audu R.A., Ezechi O.C., Poirier M.C. [et al.]. Exposure of Allium cepa root cells to zidovudine or nevirapine induces cytogenotoxic changes. *PLoS ONE*, 2014, vol. 3, no. 9, e90296 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0090296
23. Kurbanova M. N., Surayeva N.M., Rachkova V.P., Samoylov A.V. Comparative study of indicators of toxic activity in the Allium-test. *Agrarnii vestnik Urala*, 2018, no. 171 (4), pp. 20–25.
24. Leme D.M., Marin-Morales M.A. Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. *Mutation Research*, 2009, vol. 1, no. 682, pp. 71–81. DOI: 10.1016/j.mrrev.2009.06.002
25. Nunes R.D.M., Sales I.M.S., Silva S.I.O., Sousa J.M.C., Peron A.P. Antiproliferative and genotoxic effects of nature identical and artificial synthetic food additives of aroma and flavor. *Braz. J. Biol.*, 2017, vol. 1, no. 77, pp. 150–154. DOI: 10.1590/1519-6984.12115
26. Olusegun E. Adegoke T., Adegoke O.A. Toxicity of food colours and additives: A review. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015, vol. 9, no. 36, pp. 900–914. DOI: 10.5897/AJPP2015.4385
27. Choudhary A.K., Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. *Nutr Rev*, 2017, vol. 75, no. 9, pp. 718–730. DOI: 10.1093/nutrit/nux035

Samoilov A.V., Surayeva N.M., Zaitseva M.V., Kurbanova M.N., Stolbova V.V. Comparative assessment of artificial sweeteners toxicity via express biotest. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 83–90. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.09.eng

Получена: 20.03.2019

Принята: 14.06.2019

Опубликована: 30.06.2019



ОЦЕНКА СВЯЗИ РАЗНОРОДНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНОВ РОССИИ С РАЗЛИЧНЫМ ФОНОМ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ

Н.А. Лебедева-Несевря¹, А.О. Барг¹, М.Ю. Цинкер², В.Г. Костарев³

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

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

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, Россия, 614016, г. Пермь, ул. Куйбышева, 50

Исследование посвящено классификации регионов России по уровню санитарно-гигиенического и социально-экономического благополучия, а также оценке (для отдельных классов) связей разнородных факторов и показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающего населения. Классификация субъектов РФ (методом k-средних кластерного анализа) по уровню санитарно-гигиенического и социально-экономического благополучия реализовывалась с целью выделения территорий со схожим «фоном» формирования здоровья работающего населения. Эмпирической базой выступили данные Федеральной службы государственной статистики (по субъектам РФ) за 2016 г.

По итогам кластерного анализа определено четыре класса субъектов РФ: «неблагополучный», «умеренно неблагоприятный», «умеренно благополучный» и «благополучный» (полученные данные визуализированы на карте регионов России). Проведенный корреляционно-регрессионный анализ позволил получить несколько десятков достоверных моделей, описывающих связи разнородных факторов и показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающего населения. Для каждой модели рассчитывался показатель детерминации R^2 , характеризующий долю объясненной вариации показателя здоровья за счет рассматриваемого в модели фактора. Особое внимание уделялось первому кластеру, имеющему наименее благополучный фон формирования здоровья (для него определено ярко выраженное влияние социально-экономических факторов на показатели здоровья работающего населения, взятые для анализа), а также второму кластеру, характеризующемуся наиболее высоким уровнем заболеваемости работающих граждан (выявлено, что санитарно-гигиеническое благополучие территорий этого класса имеет больший вес для формирования рассматриваемых показателей здоровья, нежели социально-экономическое). Материалы работы можно использовать при составлении федеральных и региональных программ, направленных на сохранение и укрепление здоровья работающего населения.

Ключевые слова: работающее население, кластерный анализ, корреляционно-регрессионный анализ, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, разнородные факторы риска здоровью.

Национальные цели и стратегические задачи развития Российской Федерации на период до 2024 г., поставленные в Указе Президента РФ от 7 мая 2018 г.¹, предполагают ускоренное технологическое развитие страны, обеспечение темпов экономического роста выше мировых и, как следствие, вхождение России в число пяти крупнейших экономик мира. Подобные амбициозные планы требуют высокого качества тру-

довых ресурсов, способных обеспечить соответствующую производительность труда. Предполагается, что россияне, занятые на предприятиях и в организациях, должны обладать высоким уровнем профессионально-квалификационной подготовки, интеллектуальным и инновационным потенциалом, а также определенными показателями здоровья. Последнее представляется значимой проблемой в условиях

© Лебедева-Несевря Н.А., Барг А.О., Цинкер М.Ю., Костарев В.Г., 2019

Лебедева-Несевря Наталья Александровна – доктор социологических наук, доцент, профессор кафедры социологии (e-mail: natnes@list.ru; тел.: 8 (342) 239-63-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3036-3542>).

Барг Анастасия Олеговна – кандидат социологических наук, доцент кафедры социологии (e-mail: an-bg@yandex.ru; тел.: 8 (342) 239-63-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2901-3932>).

Цинкер Михаил Юрьевич – младший научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: cinker@fcrisk.ru, тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-5368>).

Костарев Виталий Геннадьевич – кандидат медицинских наук, главный государственный санитарный врач по Пермскому краю, руководитель (e-mail: urpn@59.rosпотrebnadzor.ru; тел.: 8 (342) 239-35-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5135-8385>).

¹ О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года: Указ Президента Российской Федерации № 204 от 7 мая 2018 года. – М., 2018. – 19 с.

сокращения численности населения в трудоспособном возрасте, росте среднего возраста работников, закрепляемого, в том числе, планируемым повышением пенсионного возраста.

Сохранение и укрепление здоровья работающих россиян чаще всего рассматривают в контексте минимизации действия факторов риска, связанных с работой. Влияние профессиональных факторов, условий труда на заболеваемость и смертность населения в трудоспособном возрасте доказано на североамериканских [1–3], европейских [4–6] и отечественных материалах [7–10]. Значительное количество исследований, посвященных профессиональной заболеваемости и производственному травматизму, проведено в российских регионах [11–15]. Результаты этих исследований позволяют сделать вывод о значимой неоднородности территории России по показателям здоровья работающего населения, что обуславливается не только особенностями занятости граждан и условиями их труда, но также антропогенной загрязненностью окружающей среды [16], а в ряде субъектов РФ – и климатическими факторами (низкими температурами [17, 18], значительными перепадами температур в холодный и теплый периоды года [19], усиленным ветровым режимом [20]). Существенное воздействие на здоровье работающих оказывает уровень самосохранительного поведения [21–23], а также социально-экономические контексты жизнедеятельности [24, 25]. Влияние социально-экономического неблагополучия территории на заболеваемость и смертность работающих граждан опосредуется ограниченным доступом к медицинским услугам [26], неблагоприятными условиями быта [27], распространенностью негативных поведенческих практик в сфере здоровья [28–30]. Кроме того, низкий уровень социально-экономического развития страны, частые финансовые кризисы и снижение доходов населения способны формировать интенсивный (хронический) «социальный стресс» [31].

Цель исследования – осуществить классификацию регионов России по уровню санитарно-гигиенического и социально-экономического благополучия, а также оценить (для отдельных классов) связь разнородных факторов и показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающего населения.

Материалы и методы. Классификация (методом *k*-средних кластерного анализа) субъектов РФ по уровню санитарно-гигиенического и социально-экономического благополучия реализовывалась с целью выделения территорий со схожим «фоном» формирования здоровья работающего населения. Эмпирической базой выступили данные Федеральной службы государственной статистики (по субъектам РФ) за 2016 г. Для определения санитарно-гигиенического благополучия территорий использовались три общих показателя, характеризующих уровень антропогенной нагрузки на окружающую среду:

а) доля проб атмосферного воздуха с превышением гигиенических нормативов (%);

б) доля проб питьевой воды, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям (%);

в) доля проб почвы, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям (%).

Анализ социально-экономического благополучия территорий осуществлялся по трем показателям макроуровня, являющимися определяющими для более частных социально-экономических показателей:

а) скорректированный валовый региональный продукт на душу населения (валовая добавленная стоимость) (руб.);

б) удельный вес ветхого и аварийного жилищного фонда в общей площади жилищного фонда (%);

в) покупательная способность населения, рассчитанная как отношение среднедушевых денежных доходов населения к величине прожиточного минимума, установленного на территории субъекта РФ.

Для оценки состояния здоровья работающего населения в выделенных классах регионов использовались показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ): а) число случаев временной нетрудоспособности (ЧСВН) (в расчете на 100 работающих), б) число дней временной нетрудоспособности (ЧДВН) (в расчете на 100 работающих в целом, а также в разрезе пола), в) средняя продолжительность одного случая нетрудоспособности.

В каждом кластере с помощью корреляционно-регрессионного анализа устанавливалась связь расширенного перечня показателей разнородных факторов риска с заболеваемостью с ВУТ работающего населения. Группа показателей социально-гигиенических факторов включала процент исследованных проб, превышающих ПДК вредных химических элементов в питьевой воде, процент исследованных проб водопроводов, не соответствующих гигиеническим нормам, процент исследованных проб почв в селитебной зоне, не соответствующих гигиеническим нормам, процент исследованных в городских и сельских поселениях проб атмосферного воздуха с превышением ПДК по содержанию вредных химических элементов, долю объектов, обследованных лабораторно, не соответствующих санитарным нормам по шуму (%), долю объектов, обследованных лабораторно, не соответствующих санитарным нормам по вибрации (%), долю объектов, обследованных лабораторно, не соответствующих санитарным нормам по уровню электро-магнитного излучения (%). В качестве показателей социально-экономических факторов риска использовались стоимостный объем национального богатства (стоимость основных фондов отраслей экономики) на душу населения (руб.); инвестиции в основной капитал на душу населения (руб.); уровень безработицы (по методологии МОТ, %); расходы на образование (руб./чел.);

расходы на здравоохранение (руб./чел.); количество врачей всех специальностей (на 1000 населения); количество среднего медперсонала (на 1000 населения); прожиточный минимум, установленный в субъекте РФ (руб.); среднедушевые денежные доходы населения (руб.); соотношение среднедушевых денежных доходов населения с величиной прожиточного минимума (%); среднемесячная заработная плата работающих в экономике (руб.); процент лиц с доходами ниже прожиточного минимума; число семей, получивших жилые помещения и улучшивших жилищные условия, отнесенное к численности населения; процент квартир, не имеющих водопровода; процент квартир, не имеющих канализации; удельный вес жилой площади, оборудованной центральным отоплением.

Результаты и их обсуждение. По итогам кластерного анализа выделено четыре класса субъектов РФ. В первый класс, наименее благополучный и в санитарно-гигиеническом, и в социально-экономическом плане, вошли 19 субъектов РФ, расположенных преимущественно в Дальневосточном (Еврейская автономная область, Приморский край, Республика Саха (Якутия), Хабаровский край) и Сибирском (Забайкальский край, Иркутская область, Кемеровская область, Красноярский край, Новосибирская область, Республика Бурятия, Республика Тыва) федеральных округах (рисунок). Среди регионов Уральского федерального округа в первый кластер вошли Курганская и Челябинская области, среди субъектов Приволжского федерального округа – Кировская и Саратовская области. Также к первому классу были отнесены Курская и Мурманская области, Республика Ингушетия и Республика Крым. Для данного кластера характерен самый высокий процент нестандартных проб атмосферного воздуха (среднее значение по кластеру – 1,89 %), нестандартных проб

почв (10,38 %) и удельный вес ветхого и аварийного жилья в общей площади жилищного фонда, при этом – самая низкая покупательная способность (2,36). Заболеваемость с ВУТ работающего населения в регионах первого кластера не носит критического характера – большая часть исследованных показателей находится на среднем уровне, за исключением «средней продолжительности одного случая нетрудоспособности», составившей в 2016 г. 14,4 дня.

Второй класс, условно названный «умеренно неблагополучный», характеризуется самым высоким значением показателя нестандартных проб питьевой воды (39,0 %). Также высока в данном классе регионов доля ветхого и аварийного жилья в общей площади жилищного фонда (4,4 %). Остальные санитарно-гигиенические и социально-экономические показатели находятся на среднем уровне, при этом ситуацию с заболеваемостью с ВУТ работающего населения можно назвать критической – в описываемом кластере зафиксированы самые высокие значения четырех из пяти показателей заболеваемости с ВУТ. Число случаев нетрудоспособности на 100 работающих – 47,17, число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих – 643 (всего), 737,9 (женщины), 598,2 (мужчины).

Западного федерального округа – Архангельская область, Ленинградская область и Республика Карелия. Также к третьему кластеру относятся ряд «южных» регионов – Ростовская область, Республика Дагестан и Республика Калмыкия, несколько «сибирских» субъектов РФ – Республика Коми, Томская область и Ханты-Мансийский автономный округ, два субъекта Приволжского федерального округа (Пермский край, Республика Мордовия) и два – Дальневосточного (Амурская и Магаданская области). Всего 21 субъект РФ.

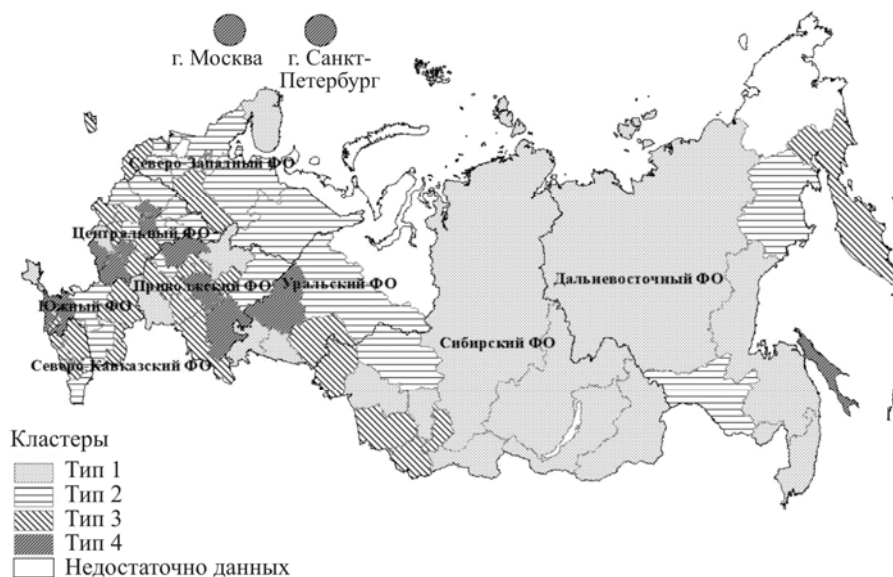


Рис. Результаты классификации субъектов РФ по уровню санитарно-гигиенического и социально-экономического благополучия

Средние значения социально-экономических, санитарно-гигиенических показателей
и показателей временной нетрудоспособности работающего населения внутри кластеров
и в целом по Российской Федерации

Показатель	Среднее значение в кластере				Среднее по РФ
	1	2	3	4	
Доля исследованных проб атмосферного воздуха с превышением ПДК по санитарно-химическим показателям, %	1,89	0,17	0,34	0,43	0,67
Доля исследованных проб воды в водопроводах, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, %	15,64	39,01	8,59	14,32	18,93
Доля исследованных проб почв в селитебной зоне, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, %	10,38	3,05	2,44	6,23	5,04
Покупательная способность	2,36	2,65	2,55	3,69	2,71
Удельный вес ветхого и аварийного жилья, %	5,14	4,40	2,32	2,46	3,53
Валовый региональный продукт на душу населения (млрд руб.)	768,81	772,28	517,49	3 522,84	1 117,43
Число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих	606,97	643,09	614,83	566,54	612,59
Число случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих	42,23	47,17	45,23	42,07	44,53
Средняя продолжительность одного случая	14,44	13,67	13,61	13,44	13,79
Число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих (муж.)	555,48	598,25	567,26	567,54	572,51
Число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих (жен.)	675,19	737,94	674,61	655,22	687,89

В третьем классе, «умеренно благополучном», лишь один показатель («скорректированный валовый региональный продукт») имеет наименьшее среди всех кластеров значение (517,4 млрд руб.). Прочие показатели находятся на среднем уровне, а показатели «удельный вес ветхого и аварийного жилья в общей площади жилищного фонда» и «процент нестандартных проб почвы» имеют наиболее низкие среди всех кластеров значения – 2,32 и 2,44 % соответственно (таблица).

К третьему классу были отнесены 29 субъектов РФ, в том числе десять республик – Кабардино-Балкарская Республика, Карачаево-Черкесская Республика, Республика Северная Осетия – Алания, Чеченская Республика, Чувашская Республика (все – Северно-Кавказский федеральный округ), Республика Адыгея, Республика Алтай, Республика Марий Эл, Республика Хакасия, Удмуртская Республика. Также в третий кластер вошли пять регионов Центрального федерального округа (Брянская область, Калужская область, Орловская область, Рязанская область, Тамбовская область), четыре – Приволжского (Оренбургская область, Пензенская область, Самарская область, Ульяновская область), три области Северо-Западного федерального округа (Вологодская, Калининградская и Псковская области), по два региона из Южного (Астраханская и Волгоградская области) и Сибирского (Алтайский край и Омская область) федеральных округов, а также Ставропольский край, Камчатский край и Тюменская область.

Наиболее благополучный четвертый кластер является самым малочисленным и включает лишь 13 субъектов РФ. Это, во-первых, города федерального значения Москва и Санкт-Петербург, во-вторых, так называемые «центры федерального значения» – Краснодарский край, Московская область, Республика Башкортостан, Республика Татарстан, Свердловская область, в-третьих, «сырьевые регио-

ны» – Сахалинская область и Ямало-Ненецкий автономный округ. Также в данный кластер вошли Белгородская область, Воронежская область, Липецкая область и Нижегородская область.

Для регионов четвертого кластера характерен самый высокий уровень ВРП (среднее значение по кластеру – 3522 млрд руб.) и покупательской способности населения (среднее значение по кластеру – 3,69), относительно низкая доля ветхого и аварийного жилья в общей площади жилищного фонда – 2,46 %. Уровень санитарно-гигиенического благополучия несколько ниже, чем социально-экономического, – по показателям доли нестандартных проб воздуха и почв данная группа регионов находится на втором месте после самого неблагополучного первого кластера. Показатели заболеваемости являются одними из самых низких – это касается и числа случаев заболеваемости с ВУТ (42,07 на 100 работающих), и средней продолжительности одного случая нетрудоспособности (13,44 дня), и числа дней временной нетрудоспособности (566,5 в расчете на 100 работающих в целом и 655,22 в расчете на 100 работающих женщин).

Результаты классификации регионов России были учтены при оценке связи отдельных социально-экономических и санитарно-гигиенических факторов с показателями заболеваемости с ВУТ работающего населения. Проведенный корреляционно-регрессионный анализ позволил получить несколько десятков достоверных парных моделей, описывающих эти связи. Также для каждой модели рассчитывался показатель детерминации R^2 , характеризующий долю объясненной вариации показателя здоровья за счет рассматриваемого в модели фактора. Особое внимание уделялось первому кластеру, имеющему наименее благополучный фон формирования здоровья, а также второму кластеру, характеризующемуся наиболее высоким уровнем заболеваемости работающих граждан.

В первом кластере обнаружены зависимости «фактор – эффект» между следующими социально-экономическими факторами и показателями здоровья работающего населения с ВУТ:

- инвестиции в основной капитал на душу населения и ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(-0,37)$ при $p = 0,003$, связь умеренная, $R^2 = 0,14$); ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,38)$ при $p = 0,003$, связь умеренная, $R^2 = 0,14$); ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,29)$ при $p = 0,025$, связь слабая, $R^2 = 0,08$);

- величина прожиточного минимума и ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(-0,25)$ при $p = 0,047$, связь слабая, $R^2 = 0,06$); ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,25)$ при $p = 0,049$, связь слабая, $R^2 = 0,06$); ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,36)$ при $p = 0,004$, связь умеренная, $R^2 = 0,13$);

- среднедушевой доход населения и ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(-0,27)$ при $p = 0,035$, связь слабая, $R^2 = 0,07$), подобная отрицательная корреляция отмечается также в четвертом («благополучном») кластере (значение коэффициента корреляции $(-0,49)$ при $p = 0,002$, связь умеренная, $R^2 = 0,24$); ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,34)$ при $p = 0,006$, связь умеренная, $R^2 = 0,12$); ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,31)$ при $p = 0,015$, связь умеренная, $R^2 = 0,10$);

- среднемесячная заработная плата работающих в экономике и ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(-0,29)$ при $p = 0,021$, связь слабая, $R^2 = 0,08$), подобная отрицательная корреляция отмечается также в четвертом («благополучном») кластере (значение коэффициента корреляции $(-0,48)$ при $p = 0,002$, связь умеренная, $R^2 = 0,23$); ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,34)$ при $p = 0,007$, связь умеренная, $R^2 = 0,11$); ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,29)$ при $p = 0,024$, связь слабая, $R^2 = 0,08$);

- уровень безработицы (по методологии МОТ) и ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(-0,37)$ при $p = 0,003$, связь умеренная, $R^2 = 0,14$); ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,28)$ при $p = 0,027$, связь слабая, $R^2 = 0,08$).

Как видно, для первого кластера характерна выраженная зависимость показателей здоровья от уровня благосостояния работающего населения или, шире, – от уровня экономического развития территорий. Поскольку все приведенные выше корреляции носят обратный характер, можно утверждать, что при росте социально-экономического благополучия территории снижается заболеваемость работающего населения с ВУТ.

Также в первом кластере определено значительное влияние отдельных санитарно-гигиенических факторов на показатели здоровья работающего населения с ВУТ по следующим соотношениям зависимости «фактор – эффект».

ЧДВН на 100 работающих мужчин зависит от увеличения процента исследованных проб, превышающих ПДК в питьевой воде, превышающие нормативы по аммиаку и аммоний иону (значение коэффициента корреляции $(0,34)$ при $p = 0,007$, связь умеренная, $R^2 = 0,12$); по бору (значение коэффициента корреляции $(0,50)$ при $p = 0,004$, связь заметная, $R^2 = 0,25$), и с этим же показателем установлена связь ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,47)$ при $p = 0,000$, связь умеренная, $R^2 = 0,22$) и ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,34)$ при $p = 0,008$, связь умеренная, $R^2 = 0,11$); по марганцу (значение коэффициента корреляции $(0,40)$ при $p = 0,002$, связь умеренная, $R^2 = 0,16$), и с этим же показателем установлена связь ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,32)$ при $p = 0,001$, связь умеренная, $R^2 = 0,10$); от увеличения процента исследованных в городских и сельских поселениях проб атмосферного воздуха с превышением ПДК по содержанию фтора и его соединений (в пересчете на фтор) (значение коэффициента корреляции $(0,42)$ при $p = 0,005$, связь умеренная, $R^2 = 0,17$); фтористого водорода (значение коэффициента корреляции $(0,40)$ при $p = 0,008$, связь умеренная, $R^2 = 0,16$); от увеличения процента объектов, обследованных лабораторно, не соответствующих санитарным нормам по ЭМИ (значение коэффициента корреляции $(0,35)$ при $p = 0,006$, связь умеренная, $R^2 = 0,13$); от увеличения процента объектов, обследованных лабораторно, не соответствующих санитарным нормам по вибрации (значение коэффициента корреляции $(0,34)$ при $p = 0,009$, связь умеренная, $R^2 = 0,11$).

Увеличение процента исследованных проб, превышающих ПДК в питьевой воде и нормативы по бору, детерминируют увеличение ЧДВН на 100 работающих женщин (значение коэффициента корреляции $(0,54)$ при $p = 0,002$, связь заметная, $R^2 = 0,29$).

Для второго кластера определены следующие зависимости. При увеличении уровня безработицы, как и в первом кластере, снижается ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(-0,57)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,32$), ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,45)$ при $p = 0,000$, связь слабая, $R^2 = 0,20$) и ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,36)$ при $p = 0,003$, связь умеренная, $R^2 = 0,13$), что можно объяснить опасениями работающих потерять место при наличии проблемы с поиском новой работы.

При увеличении соотношения среднедушевых денежных доходов населения с величиной прожи-

точного минимума снижается значение показателя ЧДВН на 100 работающих женщин (значение коэффициента корреляции $(-0,61)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,38$), также снижается значение показателя ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(-0,27)$ при $p = 0,032$, связь слабая, $R^2 = 0,07$).

Интересным является то, что только во втором кластере увеличение средней продолжительности одного случая нетрудоспособности связано с повышением различных социально-экономических показателей макро- и микроуровня. Например, рост расходов на здравоохранение детерминирует увеличение средней продолжительности одного случая нетрудоспособности (значение коэффициента корреляции $(0,44)$ при $p = 0,000$, связь умеренная, $R^2 = 0,20$), так же как и среднемесячная заработная плата работающих в экономике (значение коэффициента корреляции $(0,54)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,30$), прожиточный минимум (значение коэффициента корреляции $(0,63)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,40$). Увеличение инвестиций в основной капитал на душу населения детерминирует продолжительность нетрудоспособности (значение коэффициента корреляции $(0,61)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,37$), так же как и число семей, получивших жилые помещения и улучшивших жилищные условия, отнесенное к численности населения (значение коэффициента корреляции $(0,33)$ при $p = 0,008$, связь умеренная, $R^2 = 0,11$). Улучшение жилищных условий также влечет увеличение продолжительности случая нетрудоспособности в четвертом кластере (значение коэффициента корреляции $(0,62)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,38$). Количество среднего медперсонала (на 1000 человек населения) и во втором и в четвертом кластере положительно связано со средней продолжительностью одного случая нетрудоспособности (значение коэффициента корреляции $(0,59)$ и $(0,55)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,37$ и $R^2 = 0,31$ соответственно кластерам). Но если в других кластерах связь продолжительности болезни обнаруживается с одним-двумя экономическими показателями, то во втором кластере – их шесть, также только во втором кластере данный тип связи носит исключительно положительный характер, тогда как, например, в третьем кластере («условно благополучном») увеличение инвестиций в основной капитал на душу населения задает тенденцию на снижение продолжительности одного случая нетрудоспособности (значение коэффициента корреляции $(-0,28)$ при $p = 0,010$, связь слабая, $R^2 = 0,08$).

Что касается санитарно-гигиенических факторов, то наиболее значимыми для формирования показателей здоровья работающего населения второго кластера оказались:

– процент исследованных проб, превышающих ПДК в питьевой воде и нормативы по железу (включая хлорное железо) по Fe, влияющие на рост ЧДВН

на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(0,60)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,36$) и женщин (значение коэффициента корреляции $(0,38)$ при $p = 0,003$, связь умеренная, $R^2 = 0,14$), а также на ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,44)$ при $p = 0,000$, связь умеренная, $R^2 = 0,20$) и на ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,41)$ при $p = 0,000$, связь умеренная, $R^2 = 0,17$);

– процент исследованных проб, превышающих ПДК в питьевой воде и нормативы по марганцу, влияющие на рост ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(0,34)$ при $p = 0,009$, связь умеренная, $R^2 = 0,11$); по меди – на ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(0,38)$ при $p = 0,006$, связь умеренная, $R^2 = 0,15$);

– процент исследованных проб почв в селитебной зоне, не соответствующих гигиеническим нормам по кадмию, влияющий на рост ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(0,30)$ при $p = 0,006$, связь слабая, $R^2 = 0,09$); по микробиологическим показателям – на ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(0,31)$ при $p = 0,012$, связь умеренная, $R^2 = 0,10$), на ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,47)$ при $p = 0,012$, связь умеренная, $R^2 = 0,22$) и на ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,53)$ при $p = 0,000$, связь заметная, $R^2 = 0,28$); по радиоактивным веществам – на ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(0,34)$ при $p = 0,006$, связь умеренная, $R^2 = 0,12$); по санитарно-химическим показателям – на ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(0,37)$ при $p = 0,003$, связь умеренная, $R^2 = 0,13$); по свинцу – на ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,35)$ при $p = 0,000$, связь умеренная, $R^2 = 0,12$) и на ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,30)$ при $p = 0,000$, связь слабая, $R^2 = 0,09$); по тяжелым металлам – на ЧДВН на 100 работающих мужчин (значение коэффициента корреляции $(0,32)$ при $p = 0,011$, связь умеренная, $R^2 = 0,10$), на ЧДВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,31)$ при $p = 0,000$, связь умеренная, $R^2 = 0,10$) и на ЧСВН на 100 работающих (значение коэффициента корреляции $(0,33)$ при $p = 0,000$, связь умеренная, $R^2 = 0,11$).

Выводы. По совокупности санитарно-гигиенических и социально-экономических показателей регионы России объединены в четыре класса, имеющих схожий «фон» формирования здоровья работающего населения. Первый, «неблагополучный», включает 19 субъектов РФ; характеризуется высокими значениями по исследованным пробам атмосферного воздуха с превышением ПДК и почв в селитебной зоне, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям,

высоким удельным весом ветхого и аварийного жилья и средней продолжительностью одного случая заболевания. Второй, «умеренно неблагополучный», включает 21 субъект РФ; характеризуется высокими значениями по исследованным пробам воды в водопроводах, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, наибольшим среди всех классов территорий числом дней и случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих (всего, мужчин и женщин). Третий – «умеренно благополучный» – 29 субъектов РФ; самое низкое значение показателя по удельному весу ветхого и аварийного жилья, санитарно-гигиенические показатели, не соответствующие нормативам, имеют значения ниже среднероссийских. Четвертый, «благополучный», объединил 13 субъектов РФ; отличается самой высокой покупательной способностью и ВРП на душу населения, санитарно-гигиенические показатели, не соответствующие нормативам, имеют значения ниже среднероссийских.

Для первого класса («неблагополучного») установлены отрицательные связи показателей здоровья с такими социально-экономическими характеристиками, как инвестиции в основной капитал на душу населения, величина прожиточного минимума, среднедушевой доход населения, среднемесячная заработная плата работающих в экономике и уровень безработицы (по методологии МОТ), что дает основания говорить о необходимости повышения уровня благосостояния населения субъектов РФ, входящих в данный класс территорий, для улучше-

ния здоровья в них проживающего работающего населения.

Во втором классе («условно неблагополучном») наиболее сильные связи со здоровьем имеют показатели санитарно-гигиенического состояния территорий, особенно показатели проб воды и почвы. Если учесть, что по результатам кластерного анализа во втором классе территорий среднее значение проб воды в водопроводах, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, составило 39 % (более чем в два раза превышающее среднее значение по России и среди всех кластеров), то закономерно в территориях второго класса в первую очередь обращать внимание именно на санитарно-гигиенический фон формирования здоровья работающего населения.

Во всех четырех классах территорий важным для здоровья населения оказался такой социально-экономический показатель, как уровень безработицы.

Таким образом, при составлении федеральных и региональных программ, направленных на сохранение и укрепление здоровья населения в целом и работающего населения в частности, необходимо учитывать выявленные факторы риска здоровью в зависимости от класса, к которому относится территория, и ставить их в приоритет.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. National trends in silicosis mortality in the United States, 1981–2004 / K.M. Bang, M.D. Attfield, J.M. Wood, G. Syamlal // *American Journal of Industrial Medicine*. – 2008. – Vol. 51, № 9. – P. 633–639.
2. Burgard S.A., Lin K.Y. Bad jobs, bad health? How work and working conditions contribute to health disparities // *American Behavioral Scientist*. – 2013. – Vol. 57, № 8. – P. 1105–1127.
3. Dong X.S., Wang X., Largay J.A. Occupational and non-occupational factors associated with work-related injuries among construction workers in the USA // *International Journal of Occupational and Environmental Health*. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 142–150. DOI: 10.1179/2049396714Y.0000000107
4. Work-related health risks in Europe: Are older workers more vulnerable? / M.K. Jones, P.L. Latreille, P.J. Sloane, A.V. Staneva // *Social Science & Medicine*. – 2013. – № 88. – P. 18–29.
5. Health of people of working age. Full Report / W. Oortwijn, E. Nelissen, S. Adamini, S. Van Den Heuvel, G. Geuskens, L. Burdorf. – Luxembourg: European Commission Directorate General for Health and Consumers Publ., 2011, 450 p. DOI: 10.2772/62393
6. Gender inequalities in occupational health related to the unequal distribution of working and employment conditions: a systematic review / J. Campos-Serna, E. Ronda-Pérez, L. Artazcoz, B.E. Moen, F.G. Benavides // *International Journal for Equity in Health*. – 2013. – № 12. – P. 61–80. DOI: 10.1186/1475-9276-12-57
7. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова, А.Н. Чуранова, Т.Ю. Горчакова, М.С. Брылева [и др.] // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2017. – № 8. – С. 43–49.
8. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю. Условия труда и смертность мужчин трудоспособного возраста в России (на примере Мурманской области) // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – № 9. – С. 32–36.
9. О риск-ориентированной модели осуществления санитарно-эпидемиологического надзора по гигиене труда / Н.В. Зайцева, И.В. Май, В.Г. Костарев, Н.С. Башкетова // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2015. – № 8. – С. 1–6.
10. Томакова И.А., Томаков В.И. Состояние условий труда, профессиональные заболевания и производственный травматизм в экономике Российской Федерации // *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Техника и технологии*. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 95–107.
11. Пиктушанская Т.Е., Быковская Т.Ю. Условия труда и их влияние на здоровье работающего населения Ростовской области // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2011. – № 3. – С. 23–27.

12. Духин О.Я., Пензина Н.Н., Железная Т.Ю. Состояние здоровья и условия труда работающего населения Вологодской области // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 2. – С. 22–25.
13. Топалов К.П., Щегольская О.В. Проблемы здоровья работающего населения в Хабаровском крае: состояние и тенденции // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2016. – Т. 70, № 4. – С. 5–15.
14. Некоторые показатели здоровья работающего населения Пермского края и задачи по его укреплению на ближайшие годы / Н.Н. Малютин, Р.Б. Еремеев, Л.А. Тараненко, А.С. Толкач, В.Г. Костарев // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 12. – С. 4–8.
15. Методические подходы к оценке профессиональной заболеваемости в Омской области в ходе межрегиональных сравнений / Г.Н. Жернакова, Ж.В. Гудинова, И.В. Гегечкори, Е.Г. Блинова, Е.И. Толькова // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 245–248.
16. Гудинова Ж.В., Жернакова Г.Н. Профессиональная заболеваемость в России: региональные вариации и факторы формирования // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 9.
17. Михайлуц А.П., Першин А.Н., Вострикова Е.А. Гигиена труда и состояние здоровья работающих на химических производствах в климатических условиях Западной Сибири // Acta Biomedica Scientifica. – 2005. – Т. 40, № 2. – С. 45–50.
18. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чашин, А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Ю.О. Одланд, А.А. Ковшов // Экология человека. – 2014. – № 1. – С. 3–12.
19. Оценка риска заболеваемости рабочих угольных разрезов Кузбасса / А.М. Олещенко, В.В. Захаренков, Д.В. Суржиков, Е.А. Панаютти, Л.В. Цай // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 6. – С. 13–16.
20. Шац Н.Н., Шац М.М. Некоторые региональные особенности здоровья населения Севера // Якутский медицинский журнал. – 2011. – Т. 35, № 3. – С. 65–67.
21. Солодухина Д.П., Завьялова Н.А. Культура поведения работающих граждан в ситуации болезни // Социологические исследования. – 2011. – Т. 327, № 7. – С. 122–125.
22. Буланов В.Е. Значимость здорового образа жизни для работников производственной сферы в современных условиях // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – Т. 41, № 1. – С. 1–9.
23. Необходимость формирования здоровьесберегающего поведения на промышленных предприятиях Пермского края / Н.Н. Малютин, Т.М. Лебедева, Т.Л. Лепихина, Ю.В. Карпович, Л.А. Тараненко, А.С. Толкач, А.В. Наумкин // Здоровье семьи – 21 век. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 102–113.
24. Пастухова Е.Я. Взаимосвязь здоровья населения и социально-экономических факторов (на примере Сибирских регионов) // Региональная экономика: теория и практика. – 2016. – Т. 433, № 10. – С. 180–189.
25. Влияние социально-экономических факторов на смертность населения трудоспособного возраста (на примере Свердловской области) / Т.М. Дерстуганова, Б.Т. Величковский, В.Б. Гурвич, А.Н. Варахсин, О.Л. Малых, Н.И. Кочнева, С.В. Ярушин // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – Т. 246, № 9. – С. 12–14.
26. Regional inequality in health and its determinants: evidence from China / P. Fang, S. Dong, J. Xiao, C. Liu, X. Feng, Y. Wang // Health Policy. – 2010. – Т. 94, № 1. – P. 14–25.
27. Van Hemelrijck W.M.J., Willaert D., Gadeyne S. The geographic pattern of Belgian mortality: can socioeconomic characteristics explain area differences? // Archives of Public Health. – 2016. – № 74. – P. 1–10. DOI: 10.1186/s13690-016-0135-y
28. Maguire E.R., Monsivais P. Socio-economic dietary inequalities in UK adults: an updated picture of key food groups and nutrients from national surveillance data // The British Journal of Nutrition. – 2015. – Т. 113, № 1. – P. 181–189. DOI: 10.1017/S0007114514002621
29. Wang Q., Shen J.J., Cochran C. Unemployment Rate, Smoking in China: Are They Related? // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2016. – Т. 13, № 1. – P. 113. DOI: 10.3390/ijerph13010113
30. Rezayatmand R., Pavlova M., Groot W. Socio-economic Aspects of Health-Related Behaviors and Their Dynamics: A Case Study for the Netherlands // International Journal of Health Policy and Management. – 2016. – Т. 5, № 4. – P. 237–251. DOI: 10.15171/ijhpm.2015.212
31. Величковский Б.Т. Здоровье человека и социальный стресс // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2016. – № 1. – С. 3–18.

Оценка связи разнородных факторов риска и заболеваемости работающего населения регионов России с различным фоном формирования здоровья / Н.А. Лебедева-Несевря, А.О. Барг, М.Ю. Цинкер, В.Г. Костарев // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 91–100. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.10



ASSESSMENT OF CORRELATION BETWEEN HETEROGENEOUS RISK FACTORS AND MORBIDITY AMONG WORKING POPULATION IN RUSSIAN REGIONS WITH DIFFERENT BACKGROUND OF HEALTH FORMATION

N.A. Lebedeva-Nesevrya¹, A.O. Barg¹, M.Yu. Tsinker², V.G. Kostarev³

¹Perm State University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

²Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

³Federal Service for Surveillance over Consumer Rights protection and Human Well-being, Perm regional office, 50 Kuibysheva Str., Perm, 614016, Russian Federation

The research focuses on classifying Russian regions as per their sanitary-hygienic and social-economic welfare, as well as on assessing (for certain nosologies) correlations between heterogeneous risk factors and morbidity with temporary disability among working population. The RF regions were classified (with k-average cluster analysis) as per their sanitary-hygienic and social-economic welfare in order to spot out territories with similar "background" for formation of working population health. We used data provided by the Federal Statistic Service (as per the RF regions) collected in 2016 as our empiric base. As per cluster analysis results, we assigned the RF regions into four specific categories, namely "ill-being", "moderately ill-being", "moderately well-being", and "well-being" (the obtained data are visualized on the map of the country). The performed correlation-regression analysis allowed us to obtain more than twenty authentic models that described correlations between various factors and morbidity with temporary disability among working population. We calculated determination coefficient R^2 for each model that characterized a share of explained variation in a health parameter caused by a factor that was considered in a model. We paid special attention to the 1st cluster that had the least favorable background for health formation (here we detected most apparent influence exerted by social and economic factors on analyzed health parameters of working population). The 2nd cluster was also examined thoroughly as it was characterized with the highest morbidity among working population (we revealed that social-hygienic welfare on territories belonging to this cluster had greater influence on health parameters than social and economic one). Our data can be applied to create federal and regional programs aimed at preserving and improving working population health.

Key words: working population, morbidity with temporary mortality, heterogeneous health risk factors.

References

1. Bang K.M., Attfield M.D., Wood J.M., Syamlal G. National trends in silicosis mortality in the United States, 1981–2004. *American Journal of Industrial Medicine*, 2008, vol. 51, no. 9, pp. 633–639.
2. Burgard S.A., Lin K.Y. Bad jobs, bad health? How work and working conditions contribute to health disparities. *American Behavioral Scientist*, 2013, vol. 57, no. 8, pp. 1105–1127.
3. Dong X.S., Wang X., Largay J.A. Occupational and non-occupational factors associated with work-related injuries among construction workers in the USA. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 142–150. DOI: 10.1179/2049396714Y.0000000107
4. Jones M.K., Latreille P.L., Sloane P.J., Staneva A.V. Work-related health risks in Europe: Are older workers more vulnerable? *Social science & Medicine*, 2013, no. 88, pp. 18–29.
5. Oortwijn W., Nelissen E., Adamini S., Van Den Heuvel S., Geuskens G., Burdorf L. Health of people of working age. Full Report. Luxembourg, European Commission Directorate General for Health and Consumers Publ., 2011. DOI: 10.2772/62393
6. Campos-Serna J., Ronda-Pérez E., Artazcoz L., Moen B.E., Benavides F.G. Gender inequalities in occupational health related to the unequal distribution of working and employment conditions: a systematic review. *International Journal for Equity in Health*, 2013, no. 12, pp. 61–80. DOI: 10.1186/1475-9276-12-57

© Lebedeva-Nesevrya N.A., Barg A.O., Tsinker M.Yu., Kostarev V.G., 2019

Natalya A. Lebedeva-Nesevrya – Doctor of Sociological Sciences, Associate Professor, Head of Laboratory for Social Risks Analysis Techniques, Professor at Sociology Department (e-mail: natnes@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3036-3542>).

Anastasiya O. Barg – Candidate of Sociological Sciences, Associate Professor at the Department of Sociology (e-mail: an-bg@yandex.ru; tel.: +7 (342) 239-63-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2901-3932>).

Mikhail Y. Tsinker – junior research associate of Department of Mathematical Modeling of Systems and Processes (e-mail: cinker@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-5368>).

Vitalii G. Kostarev – Candidate of Medical Sciences, Chief State Sanitary inspector in Perm region, Head of Rospotrebnadzor office in Perm region (e-mail: urpn@59.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (342) 239-35-63).

7. Bukhtiyarov I.V., Izmerov N.F., Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu., Bryleva M.S. [et al.]. Work conditions as a risk factor mortality increase in able-bodied population. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 8, pp. 43–49 (in Russian).
8. Izmerov N.F., Tikhonova G.I., Gorchakova T.Yu. Working conditions and mortality of men of working age in Russia (for example of the Murmansk region). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2013, no. 9, pp. 32–36 (in Russian).
9. Zaitseva N.V., May I.V., Kostarev V.G., Bashketova N.S. On risk-oriented model of sanitary epidemiologic surveillance in occupational hygiene. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2015, no. 8, pp. 1–6 (in Russian).
10. Tomakova I.A., Tomakov V.I. The state of working conditions, occupational diseases, industrial injuries at enterprises of the Russian Federation and the tasks that must be solved. *Proceedings of South-West State University. Series Technics and Technologies*, 2016, vol. 19, no. 2, pp. 95–107.
11. Piktushanskaya T.E., Bykovskaya T.Yu. Influence of work conditions on health of working population in Rostov region. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2011, no. 3, pp. 23–27.
12. Dukhin O.Ya., Penzina N.N., Zheleznaya T.Yu. Health and working conditions of the working population of the Volgograd region. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im. I.I. Mechnikova*, 2009, no. 2, pp. 22–25.
13. Topalov K.P., Schegolskaya O.V. Problems of the health of the working population in the Khabarovsk region: state and trends. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*, 2016, vol. 70, no. 4, pp. 5–15.
14. Maliutina N.N., Eremeyev R.B., Taranenko L.A., Tolkatch A.S., Kostarev V.G. Some health parameters of working population in Perm area, and objectives to health improvement for recent years. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2012, no. 12, pp. 4–8.
15. Zhernakova G.N., Gudina Z.V., Gegechkori I.V., Blinova E.G., Tolkova E.I. Methodological approaches to occupational morbidity estimation in the Omsk region during the interregional comparisons. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 245–248.
16. Gudina Zh.V., Zhernakova G.N. Occupational morbidity in Russia: regional variability and formation factors. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2011, vol. 17, no. 1, pp. 9.
17. Mikhailuts A.P., Pershin A.N., Vostrikova E.A. Occupational hygiene and health condition of workers of chemical enterprises in the climate of western Siberia. *Acta Biomedica Scientifica*, 2005, vol. 40, no. 2, pp. 45–50.
18. Chashchin V.P., Gudkov A.B., Popova O.N., Odland J.O., Kovshov A.A. Description of main health deterioration risk factors for population living on territories of active natural management in the Arctic. *Ekologiya cheloveka*, 2014, no. 1, pp. 3–12.
19. Oleshenko A.M., Zakharenkov V.V., Sourzhikou D.V., Panaiotti E.A., Tsai L.V. Evaluating risk of morbidity among workers of coal open-cast mines in Kuzbass. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2006, no. 6, pp. 13–16.
20. Shatz N.N., Shatz M.M. Regional characteristics of health of North population. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*, 2011, vol. 35, no. 3, pp. 65–67.
21. Solodukhina D.P., Zavalova N.A. Working citizens behavior in situation of health disorder. *Sotsiologicheskie issledovaniya*, 2011, vol. 327, no. 7, no. 122–125.
22. Bulanov V. Importance of healthy lifestyle for the production industry employees in the modern context. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2015, vol. 41, no. 1, pp. 1–9.
23. Malutina N.N., Lebedeva T.M., Lepikhina T.L., Karpovich Y.V., Taranenko L.A., Tolkach A.S., Naumkin A.V. Necessity of the health-saving behavior formation at industrial enterprises in perm region. *Zdorovie sem'i – 21 vek*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 102–103.
24. Pastukhova E.Ya. The relationship of public health and socio-economic factors: Evidence from the Siberian regions of Russia. *Regional'naya ekonomika: teoriya i praktika*, 2016, vol. 433, no. 10, pp. 180–189.
25. Derstuganova T.M., Velichkovskii B.T., Gurvich V.B., Varaksin A.N., Malykh O.L., Kochneva N.I., Yarushin S.V. The impact of socio-economic factors on mortality rates among the working age population (the experience of the Sverdlovsk region). *Zdorov'e naselenia i sreda obitania*, 2013, vol. 246, no. 9, pp. 12–14.
26. Fang P., Dong S., Xiao J., Liu C., Feng X., Wang Y. Regional inequality in health and its determinants: evidence from China. *Health Policy*, 2010, vol. 94, no. 1, pp. 14–25.
27. Van Hemelrijck W.M.J., Willaert D., Gadeyne S. The geographic pattern of Belgian mortality: can socio-economic characteristics explain area differences? *Archives of Public Health*, 2016, no. 74, pp. 1–10. DOI: 10.1186/s13690-016-0135-y
28. Maguire E.R., Monsivais P. Socio-economic dietary inequalities in UK adults: an updated picture of key food groups and nutrients from national surveillance data. *The British Journal of Nutrition*, 2015, vol. 113, no. 1, pp. 181–189. DOI: 10.1017/S0007114514002621
29. Wang Q., Shen J.J., Cochran C. Unemployment Rate, Smoking in China: Are They Related? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 113. DOI: 10.3390/ijerph13010113
30. Rezayatmand R., Pavlova M., Groot W. Socio-economic Aspects of Health-Related Behaviors and Their Dynamics: A Case Study for the Netherlands. *International Journal of Health Policy and Management*, 2016, vol. 5, no. 4, pp. 237–251. DOI: 10.15171/ijhpm.2015.212
31. Velichkovskii B.T. Human health and social stress. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*, 2016, no. 1, pp. 3–18.

Lebedeva-Nesevrya N.A., Barg A.O., Tsinker M.Yu., Kostarev V.G. Assessment of correlation between heterogeneous risk factors and morbidity among working population in russian regions with different background of health formation. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 91–100. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.10.eng

Получена: 5.06.2019

Принята: 13.06.2019

Опубликована: 30.06.2019



ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ПОДЗЕМНОЙ И ОТКРЫТОЙ ДОБЫЧЕ АПАТИТОВЫХ РУД В КОЛЬСКОМ ЗАПОЛЯРЬЕ

С.А. Сюрин, С.А. Горбанев

Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, Россия, 191036, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 4

Несмотря на совершенствование технологий добычи руды, большинство горняков апатитовых рудников в Кольском Заполярье входят в группу повышенного риска развития профессиональных заболеваний (ПЗ). Цель исследования заключалась в изучении особенностей формирования ПЗ у горняков, осуществляющих добычу апатитовой руды подземным и открытым способами. Изучены данные социально-гигиенического мониторинга по разделу «Условия труда и профессиональная заболеваемость» населения Мурманской области с 2007 по 2017 г. (470 больных ПЗ и 749 случаев ПЗ). Установлено, что при подземном способе добычи руды ПЗ (прежде всего болезни костно-мышечной системы) возникают в более раннем возрасте и при меньшей продолжительности стажа вследствие повышенной тяжести труда (59,6 %). При открытой добыче руды основными этиологическими факторами являются тяжесть труда и общая вибрация, а в структуре ПЗ характерны высокие доли болезней костно-мышечной системы (32,7 %) и вибрационной болезни (31,8 %). Число ПЗ у одного подземного горняка было выше, чем у одного работника открытого рудника ($1,68 \pm 0,07$ и $1,49 \pm 0,5$ соответственно, $p < 0,02$). У горняков подземных рудников отмечается повышенный риск развития деформирующего артроза (ОР = 6,88; 95%-ный ДИ 3,21–14,74; $\chi^2 = 35,7$; $p < 0,001$) и миофиброза предплечий (ОР = 8,11; 95%-ный ДИ 1,92–34,1; $\chi^2 = 11,8$; $p = 0,0005$), а у горняков открытых рудников – вибрационной болезни (ОР = 1,40; 95%-ный ДИ 1,08–1,80; $\chi^2 = 6,69$; $p = 0,009$) и радикулопатии (ОР = 1,47; 95%-ный ДИ 1,12–1,93; $\chi^2 = 7,61$; $p = 0,006$). В обеих группах работников неудовлетворительные условия труда определяются преимущественно несовершенством технологических процессов и рабочих мест. Сделан вывод о необходимости строить профилактику профессиональной патологии у горняков апатитовых рудников в Арктике с учетом особенностей влияния вредных производственных воздействий и сопутствующего холодового фактора.

Ключевые слова: апатитовая руда, подземная и открытая добыча, горняки, профессиональная патология, Арктика, профессиональные заболевания, болезни костно-мышечной системы, вибрационная болезнь.

Хибинские месторождения апатит-нефелиновых руд, расположенные на Кольском полуострове, относятся к числу крупнейших в мире с разведанными запасами свыше 4 млрд тонн [1]. Добыча сырья подземным и открытым способами проводится с 30-х гг. XX в., составляя в настоящее время 26–28 млн тонн руды в год. Общая численность работников, непосредственно связанных с добычей руды в суровых климатических условиях Заполярья, составляет в последние годы в среднем 4–5 тысяч человек [2]. Несмотря на постоянное совершенствование технологий, применяемых на предприятиях горно-химической промышленности, большинство горняков апатит-нефелиновых рудников в Кольском Заполярье имеют вредные условия труда¹ [3]. Повышенный риск возникновения общих и профессиональных заболеваний (ПЗ) создают общая и локальная вибрация, тяжесть труда, шум, охлаждаю-

щий микроклимат рабочих мест, пылегазовые смеси, работа в вынужденных и неудобных позах, а также некоторые другие факторы рабочей среды и трудового процесса [4–7]. Известно также, что влияние на здоровье работников вредных производственных факторов изменяется и потенцируется сопутствующими природно-климатическими условиями районов Крайнего Севера [8–10]. Представленные данные объясняют важность выявления особенностей формирования нарушений здоровья и их профилактики у горняков при воздействии различных по спектру и степени выраженности вредных производственных факторов.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей формирования ПЗ у горняков, осуществляющих добычу апатит-нефелиновой руды подземным и открытым способами в Кольском Заполярье.

© Сюрин С.А., Горбанев С.А., 2019

Сюрин Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник (e-mail: kola.reslab@mail.ru; тел.: 8 (812) 7179783; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0275-0553>).

Горбанев Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, директор (e-mail: s-znc@mail.ru; тел.: 8 (812) 7179783; ORCID: <http://orcid.org/0000-00025840-4185>).

¹ Профилактика заболеваний, связанных с условиями труда, у работников горно-химической промышленности Крайнего Севера: информационно-методическое письмо. – Апатиты, 2012. – 22 с.

Материалы и методы. Изучены данные шаблонов социально-гигиенического мониторинга по разделу «Условия труда и профессиональная заболеваемость» населения Мурманской области с 2007 по 2017 г. (предоставлены Федеральным центром гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора).

Результаты исследований обработаны с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics v.22. Определялись *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, критерий согласия χ^2 , относительный риск (ОР) и 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ). Числовые данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm m$). Критический уровень значимости нулевой гипотезы принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Изучены данные 470 горняков подземных ($n = 256$) и открытых ($n = 214$) апатит-нефелиновых рудников, у которых в 2007–2017 гг. были диагностированы 749 случаев профессиональной патологии.

Почти все (98,9 %) горняки были мужчинами. Их средний возраст на момент установления ПЗ составил $52,6 \pm 0,3$ г., а трудовой стаж в горнодобывающей отрасли – $26,0 \pm 0,3$ г. Возраст и продолжительность стажа горняков открытых рудников были выше ($p < 0,001$), чем у занятых подземной добычей руды (табл. 1).

Таблица 1

Общая и производственная характеристика горняков подземных и открытых апатитовых рудников, имеющих профессиональные заболевания

Показатель	Рудники		Всего
	подземные	открытые	
Пол, абс. (%):	254 (100)	211 (100)	465 (100)
мужчины	(99,2)	(98,6)	(98,9)
женщины	2 (0,8)	3 (1,4)	5 (1,1)
Возраст, лет	$51,6 \pm 0,5$	$53,8 \pm 0,4^*$	$52,6 \pm 0,3$
Стаж, лет	$24,9 \pm 0,5$	$27,4 \pm 0,5^*$	$26,0 \pm 0,3$

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между горняками подземных и открытых рудников.

В связи со значительными различиями в технологиях подземной и открытой добычи руды [2, 11] профессии обследованных горняков оказались несовместимыми. Среди работников подземных рудников ПЗ были диагностированы у 48 (18,8 %) взрывников, 39 (15,2 %) проходчиков, 29 (11,5 %) машинистов буровой установки, 28 (10,9 %) машинистов погрузочно-доставочной машины (ПДМ), 17 (6,6 %) подземных горнорабочих, 15 (5,9 %) крепильщиков. Значительно реже профессиональная патология развивалась у работников подземных рудников других профессий.

Среди горняков, осуществлявших открытую добычу руды, ПЗ были выявлены у 104 (48,6 %) водителей карьерных самосвалов, 43 (20,1 %) машинистов экскаватора, 26 (12,1 %) машинистов буровой уста-

новки, 21 (9,8 %) машиниста бульдозера. В единичных случаях ПЗ формировались у работников других специальностей.

За анализируемый период времени ежегодное число горняков с впервые выявленной профессиональной патологией подвергалось существенным изменениям как в сторону увеличения, так и уменьшения. В ряде случаев отмечалась противоположная динамика в двух сравниваемых группах работников. У горняков подземных рудников, по сравнению с работниками открытых рудников, отмечался повышенный риск развития ПЗ в 2007 г. ($OP = 2,68$; 95%-ный ДИ 1,08–6,66; $\chi^2 = 4,13$; $p = 0,042$), 2008 г. ($OP = 2,31$; 95%-ный ДИ 1,04–5,15; $\chi^2 = 4,44$; $p = 0,035$) и в 2012 г. ($OP = 2,41$; 95%-ный ДИ 1,18–4,91; $\chi^2 = 5,17$; $p = 0,023$). Только в 2015 г. риск возникновения ПЗ был выше у работников открытых рудников ($OP = 1,64$; 95%-ный ДИ 1,00–2,69; $\chi^2 = 5,18$; $p = 0,023$). В течение 11 лет наблюдения наиболее высокие показатели профессиональной заболеваемости отмечались в 2011, 2014 и 2015 г. В целом с 2007 по 2015 г. можно говорить о тенденции к росту числа горняков с впервые выявленными ПЗ, а в 2016–2017 гг. – о тенденции к снижению их количества (рисунок).

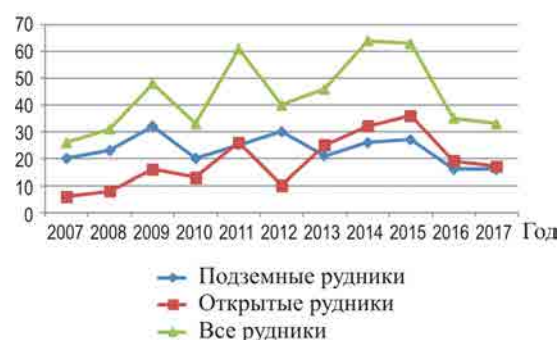


Рис. Ежегодное число впервые выявленных горняков с профессиональной патологией

Число случаев ПЗ у горняков подземных рудников было выше, чем у работников, осуществлявших добычу руды открытым способом ($p < 0,02$). Структура профессиональной патологии обеих групп горняков отличалась незначительно. Первые три места занимали: болезни костно-мышечной системы; травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; болезни нервной системы соответственно. Доля патологии костно-мышечной системы в структуре ПЗ у горняков подземных рудников превышала аналогичный показатель у работающих в открытых рудниках ($p < 0,001$). Среди трех наиболее распространенных нозологических единиц ПЗ у горняков подземных рудников были вибрационная болезнь, радикулопатия и деформирующий остеоартроз, а среди горняков открытых рудников – вибрационная болезнь, радикулопатия и моно-, полинейропатия.

У горняков подземных рудников отмечался повышенный риск развития деформирующего ос-

теоартроза ($OP = 6,88$; 95%-ный ДИ 3,21–14,7; $\chi^2 = 35,7$; $p < 0,001$) и миофиброза предплечий ($OP = 8,11$; 95%-ный ДИ 1,92–34,1; $\chi^2 = 11,8$; $p = 0,0005$), а у горняков открытых рудников – повышенный риск формирования вибрационной болезни ($OP = 1,40$; 95%-ный ДИ 1,08–1,80; $\chi^2 = 6,69$; $p = 0,009$) и радикулопатии ($OP = 1,47$; 95%-ный ДИ 1,12–1,93; $\chi^2 = 7,61$; $p = 0,006$).

При добыче руды подземным способом имели место шесть случаев острых ПЗ, связанных с интоксикацией окисью и двуокисью углерода, а также другими токсичными веществами. Подобных случаев в открытых рудниках зафиксировано не было. У горняков подземных рудников ПЗ чаще выявлялись по результатам периодических медицинских осмотров ($p < 0,001$), чем у лиц, занятых на работах в открытых рудниках (табл. 2).

Классы вредности условий труда у горняков двух способов добычи апатитовой руды существенно отличались. В открытых рудниках чаще наблюдались класс 3.1 и класс 3.2 ($p < 0,001$), реже – класс 3.3 ($p < 0,001$) и совсем отсутствовали условия труда, соответствующие классам 3.4 и классу 4. При закрытом способе добычи руды факторами риска развития профессиональной патологии чаще были токсические вещества I–IV классов опасности ($p < 0,01$), локальная вибрация ($p < 0,001$), тяжесть труда класса 3.1 и более ($p < 0,001$), а при открытом способе добычи – общая вибрация ($p < 0,001$).

В обеих группах горняков технологические обстоятельства, связанные с развитием ПЗ, были схожими. Среди них наиболее значимыми были несо-

вершенство технологических процессов, несовершенство рабочих мест, конструктивные недостатки машин, механизмов, оборудования, приспособлений и инструментов (табл. 3).

Данные проведенного исследования показывают, что происходящее техническое совершенствование процессов добычи апатитовой руды в Кольском Заполярье не привело к существенному улучшению условий труда горняков, которые у 2/3 работников соответствуют критериям класса вредности 3.2. Как и ранее, горняки апатитовых рудников входят в группу работников с повышенным риском возникновения профессиональной патологии [11–13]. Установлено, что наиболее значимыми вредными производственными факторами, ведущими к развитию ПЗ, являются тяжесть трудовых процессов, общая и локальная вибрация, шум. Негативное влияние на здоровье работников факторы риска оказывают вследствие несовершенства технологических процессов, несовершенства рабочих мест, конструктивных недостатков машин, механизмов, оборудования, приспособлений и инструментов.

В структуре профессиональной патологии горняков апатитовых рудников, как и прежде, основная доля принадлежит болезням костно-мышечной системы [7, 14, 15]. Среди болезней этого класса наиболее распространенными нозологическими формами являются радикулопатия, деформирующий остеоартроз и миофиброз предплечий. Также к числу наиболее распространенных заболеваний относятся вибрационная болезнь и нейросенсорная тугоухость, что соответствует спектру вредных производственных факторов.

Таблица 2

Характеристика профессиональной патологии у горняков апатитовых рудников в Арктике

Показатель	Рудники		Всего
	подземные	открытые	
Число болезней	431	318	749
Число болезней у одного работника	1,68 ± 0,07	1,49 ± 0,05*	1,59 ± 0,03
<i>Классы профессиональных заболеваний, абс. (%)</i>			
Костно-мышечная система	207 (48,0)	104 (32,7) *	311 (41,5)
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	97 (27,0)	101 (31,8)	198 (26,4)
Нервная система	66 (15,3)	58 (18,2)	124 (16,6)
Ухо и сосцевидный отросток	54 (12,5)	48 (15,1)	102 (13,6)
Органы дыхания	7 (1,6)	5 (1,6)	12 (1,6)
<i>Наиболее распространенные заболевания, абс. (%)</i>			
Вибрационная болезнь	90 (20,9)	101 (31,8) *	191 (25,5)
Радикулопатия	77 (17,9)	91 (28,6) *	168 (22,4)
Моно-, полинейропатия	64 (14,8)	56 (17,6)	120 (16,0)
Нейросенсорная тугоухость (шумовые эффекты внутреннего уха)	54 (12,5)	48 (15,1)	102 (13,6)
Деформирующий остеоартроз	75 (17,4)	7 (2,2) *	82 (10,9)
Миофиброз	23 (5,3)	2 (0,6)	25 (3,3)
Хронический бронхит	6 (1,4)	3 (0,9)	9 (1,2)
<i>Характер заболевания, абс. (%)</i>			
Острый	6 (1,4)	–	6 (0,8)
Хронический	425 (98,6)	318 (100,0)	743 (99,2)
<i>Выявление профессиональных заболеваний, абс. (%)</i>			
Медицинский осмотр	301 (69,8)	179 (56,3) *	922 (63,0)
Обращение пациента за помощью	130 (30,2)	139 (43,7) *	541 (37,0)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между горняками подземных и открытых рудников.

Таблица 3

Характеристика факторов развития профессиональной патологии у горняков апатитовых рудников в Арктике

Показатель	Рудники		Всего
	подземные	открытые	
Класс условий труда, абс. (%)			
2	3 (1,2)	2 (0,9)	5 (1,1)
3.1	30 (11,7)	52 (24,3) *	82 (17,4)
3.2	150 (58,6)	157 (73,4) *	307 (65,3)
3.3	40 (15,6)	3 (1,4) *	43 (9,1)
3.4	28 (10,9)	0*	28 (6,0)
4	5 (1,9)	0	5 (1,2 %)
Фактор развития профессиональных болезней, абс. (%)			
Тяжесть труда (класс 3.1 и более)	257 (59,6)	148 (46,5) *	394 (52,6)
Вибрация общая	57 (13,2)	109 (34,3) *	166 (22,2)
Шум	54 (12,5)	48 (15,1)	102 (13,6)
Вибрация локальная	48 (11,1)	8 (2,5) *	56 (7,5)
Вещества I–IV классов опасности	14 (3,2)	2 (0,6) *	16 (2,1)
Аэрозоли фиброгенного действия	1 (0,2)	3 (0,9)	4 (0,5)
Обстоятельства развития профессиональных заболеваний, абс. (%)			
Несовершенство технологических процессов	255 (59,2)	193 (60,7)	448 (59,8)
Несовершенство рабочих мест	117 (27,1)	86 (27,0)	203 (27,1)
Конструктивные недостатки машин, механизмов, оборудования, приспособлений и инструментов	52 (12,1)	38 (11,9)	90 (12,0)
Отступление от технологического регламента	5 (1,2)	–	5 (0,7)
Несовершенство санитарно-технических установок	2 (0,5)	1 (0,3)	3 (0,2)
Нарушение правил техники безопасности	2 (0,5)	–	2 (0,3)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между горняками подземных и открытых рудников.

Условия труда при подземной добыче апатитовой руды менее благоприятны, чем при работе в открытых рудниках. Это может служить объяснением развития ПЗ в более раннем возрасте ($51,6 \pm 0,5$ и $53,8 \pm 0,5$ г., $p < 0,001$) и при менее продолжительном трудовом стаже ($24,9 \pm 0,5$ и $27,4 \pm 0,5$ г., $p < 0,001$). У горняков подземных рудников тяжесть труда и локальная вибрация приводят к высокой распространенности болезней костно-мышечной системы, тогда как у работников открытых рудников чаще формируется вибрационная болезнь. Следует также отметить, что случаи острых ПЗ наблюдались только у работников подземных рудников.

Так как исследование проводилось в арктической зоне страны, можно было предполагать этиологическую значимость неблагоприятного (охлаждающего) микроклимата рабочих мест [9, 16]. Известно, что охлаждение, как общее, так и локальное, приводит к снижению физической и умственной работоспособности, нарушению координации движений, повышению риска развития нарушений здоровья и производственных травм [17, 18]. Однако ни в одном случае установление ПЗ не было связано с действием этого фактора. Вероятно, неполная оценка степени влияния холода на организм горняков обусловлена методологическими дефектами при проведении контрольно-надзорных мероприятий. Вызывают вопрос большие различия (как в сторону увеличения, так и снижения) количества ежегодно выявляемых ПЗ у горняков подземных и открытых

апатитовых рудников. Несоответствие причинно-следственных связей между условиями труда и состоянием здоровья работников заставляет предполагать действие других факторов: низкое качество медицинских осмотров, административное регулирование числа ПЗ и другие [19, 20].

Выводы. Профилактику профессиональной патологии у горняков апатитовых рудников в Арктике необходимо строить с учетом особенностей действия вредных производственных факторов. Для горняков подземных рудников особенно важно снижение тяжести трудовых процессов, а для горняков открытых рудников – тяжести трудовых процессов и общей вибрации. Технические меры профилактики нарушений здоровья должны быть направлены, главным образом, на совершенствование технологических процессов и рабочих мест, ликвидацию конструктивных недостатков машин и другого оборудования, с которыми связано развитие более 85 % случаев профессиональной патологии у горняков апатитовых рудников в Кольском Заполярье. Необходимо также совершенствование методов оценки влияния на здоровье горняков охлаждающего микроклимата рабочих мест, способного усиливать и изменять действие вредных производственных факторов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Геологическая энциклопедия. Хибинские месторождения [Электронный ресурс] // Академик. – URL: https://www.dic.academic.ru/dic.nsf/enc_geolog/5395 (дата обращения: 02.12.18).
2. Интегрированный отчет 2017. Рост. Эффективность. Стоимость [Электронный ресурс] // Фосагро. – URL: <https://www.phosagro.ru> (дата обращения: 02.12.18).
3. Скрипаль Б.А. Профессиональная заболеваемость, ее особенности на предприятиях горно-химического комплекса Кольского Заполярья // Экология человека. – 2008. – № 10. – С. 26–30.
4. Карначев И.П., Головин К.А., Панарин В.М. Вредные производственные факторы в технологии добычи и переработки апатит-нефелиновых руд Кольского Заполярья // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. – 2012. – Вып. 1. – Ч. 2. – С. 95–100.
5. Горбанев С.А., Сюрин С.А. Влияние условий и продолжительности труда на здоровье горняков Северных рудников // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 5. – С. 44–49.
6. Hand-arm vibration syndrome in apatite miners in Northwest Russia / A. Øvrum, M. Skandfer, A. Nikanov, S. Syurin, T. Khokhlov // The 4th International Conference on Whole-body Vibration Injuries. – Montreal, Canada, 2009. – P. 105–106.
7. Musculoskeletal symptoms and exposure to whole-body vibration among open-pit mine workers in the Arctic / L. Burström, A. Aminoff, B. Björ, S. Mänttari, T. Nilsson, H. Pettersson [et al.] // International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 553–564.
8. Чашин В.П., Деденко И.И. Труд и здоровье человека на Севере. – Мурманск: Книжное издательство, 1990. – 140 с.
9. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 4–11.
10. Burström L., Nilsson T., Walström J. Combined exposure to vibration and cold // Barents Newsletters on Occupational Health and Safety. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 17–18.
11. MineHealth 2012–2014: Guidebook on cold, vibration, airborne exposures and socioeconomic influences in open pit mining [Электронный ресурс] / A. Paloste, A. Rönkkö ed. – URL: <http://minehealth.eu/final-report/> (дата обращения: 16.12.2016).
12. Распространенность хронической патологии на предприятиях горно-химического комплекса Кольского Заполярья / В.Н. Купцов, Б.А. Скрипаль, Т.И. Ефимова, А.Н. Кудряшов // Экология и охрана здоровья рабочих промышленных предприятий в Баренц-регионе: материалы симпозиума с международным участием. – Кировск, 2008. – С. 8–10.
13. Сюрин С.А., Чашин В.П., Шилов В.В. Профессиональные риски здоровью при добыче и переработке апатит-нефелиновых руд в Кольском Заполярье // Экология человека. – 2015. – № 8. – С. 10–15.
14. Сюрин С.А., Буракова О.А. Особенности общей и профессиональной патологии горняков апатитовых рудников Крайнего Севера // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 3. – С. 15–19.
15. Скрипаль Б.А. Состояние здоровья и заболеваемость рабочих подземных рудников горно-химического комплекса Арктической зоны Российской Федерации // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 6. – С. 23–26.
16. Work in Arctic open-pit mines: Thermal responses and cold protection / H. Rintamäki, K. Jussila, S. Rissanen, J. Oksa, S. Mänttari // Barents Newsletters on Occupational Health and Safety. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 6–8.
17. Anttonen H., Pekkarinen A., Niskanen J. Safety at work in cold environments and prevention of cold stress // Industrial Health. – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 254–261.
18. Kue T., Mäkinen T. The health of Arctic populations: Does cold matter? // American Journal of Human Biology. – 2010. – № 22. – P. 129–133.
19. Периодические медицинские осмотры и профессиональный отбор в промышленной медицине / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова, Р.А. Бараева // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 5. – С. 48–53.
20. Хоружая О.Г., Горблянский Ю.Ю., Пиктушанская Т.Е. Критерии оценки качества медицинских осмотров работников // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 11. – С. 33–37.

Сюрин С.А., Горбанев С.А. Профессиональная патология при подземной и открытой добыче апатитовых руд в Кольском Заполярье // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 101–107. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.11

OCCUPATIONAL PATHOLOGY IN WORKERS EMPLOYED AT DEEP AND SURFACE MINING OF APATITE ORES IN THE KOLA ZAPOLYARYE

S.A. Syurin, S.A. Gorbanev

North-west Public Health Research Center, 4, 2nd Sovetskaya Str., Saint Petersburg, 191036, Russian Federation

Ore mining technologies are constantly developed and improved; nonetheless, most miners employed at apatite mines in Zapolyarny regions of the Kola Peninsula run higher risks of occupational diseases (OD). The research goal was to explore peculiarities related to OD occurrence in miners employed at deep and surface apatite mines. We examined data collected within social-hygienic monitoring activities in 2007–2017, the section "Working conditions and occupational morbidity"; the data were collected for the overall Murmansk region population, there were 470 patients with OD and 749 OD cases revealed in the region over the selected time period. We detected that in case of deep mining OD (first of all, in the musculoskeletal system) occurred at a younger age and after a shorter working period due to increased labor hardness (59.6 %). As regards surface mining, labor hardness and overall vibration were the basic etiologic factors there, and OD structure was characterized with considerable fractions of diseases in the musculoskeletal system (32.7 %) and vibration disease (hand-arm vibration syndrome, 31.8 %). OD number in one worker employed at deep mines was higher than in one worker employed at surface mining (1.68 ± 0.07 and 1.49 ± 0.5 , $p < 0.02$). Workers employed at deep mines run higher risks of deforming arthrosis ($RR=6.88$; 95 % CI 3.21–14.74; $\chi^2=35.7$; $p < 0.001$) and forearms myofibrosis ($RR=8.11$; 95 % CI 1.92–34.1; $\chi^2=11.8$; $p=0.0005$); workers employed at surface mining run higher risks of vibration disease ($RR=1.40$; 95 % CI 1.08–1.80; $\chi^2=6.69$; $p=0.009$) and radiculopathy ($RR=1.47$; 95 % CI 1.12–1.93; $\chi^2=7.61$; $p=0.006$). Both occupational groups have to face unfavorable working conditions mostly due to technological processes and workplaces being out-of-date. We came to a conclusion that it was necessary to create programs aimed at prevention of occupational diseases in workers employed at apatite mines in the Arctic taking into account peculiarities related to hazardous occupational impacts and accompanying adverse factors associated with the chilling environment.

Key words: apatite ores, deep and surface mining, miners, occupational pathology, the Arctic, occupational diseases, musculoskeletal system diseases, vibration disease.

References

1. Geologicheskaya entsiklopediya. Khibinskie mestorozhdeniya [Geological encyclopedia. Khibiny deposits]. Available at: https://www.dic.academic.ru/dic.nsf/enc_geolog/5395 (02.12.2018) (in Russian).
2. Integrated report 2017. Growth. Efficiency. Value. *Phosagro*. Available at: <https://www.phosagro.ru> (02.12.2018) (in Russian).
3. Skripal' B.A. Occupational morbidity, its features on enterprises of mining and chemical complex in Kola Polar region. *Ekologiya cheloveka*, 2008, no. 10, pp. 26–30 (in Russian).
4. Karnachev I.P., Golovin K.A., Panarin V.M. The industrial occupational safety level on the basis of occurrence rate of industrial injuries at the Murmansk region mining enterprises. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye nauki*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 95–100 (in Russian).
5. Gorbanev S.A., Syurin S.A. Influence of working conditions and duration of work on health of northern miners. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2018, no. 5, pp. 44–49 (in Russian).
6. Øvrum A., Skandfer M., Nikanov A., Syurin S., Khokhlov T. Hand-arm vibration syndrome in apatite miners in Northwest Russia. *The 4th International Conference on Whole-body Vibration Injuries*. Montreal, Canada, 2009, pp. 105–106.
7. Burström L., Aminoff A., Björ B., Mänttari S., Nilsson T., Pettersson H. [et al.]. Musculoskeletal symptoms and exposure to whole-body vibration among open-pit mine workers in the Arctic. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2017, vol. 30, no. 4, pp. 553–564.
8. Chashchin V.P., Dedenko I.I. *Trud izdorov'e cheloveka na Severe* [Labor and human health in the North]. Murmansk, Knizhnoe izdatel'stvo Publ., 1990, 140 p. (in Russian).
9. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. *Ekologiya cheloveka*, 2012, no. 1, pp. 4–11 (in Russian).

© Syurin S.A., Gorbanev S.A., 2019

Sergey A. Syurin – Doctor of Medical Sciences, Chief researcher (e-mail: kola.reslab@mail.ru; tel.: +7(812)-7179783; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0275-0553>).

Sergey A. Gorbanyov – Doctor of Medical Sciences, Director (e-mail: s-znc@mail.ru; tel.: +7(812)-7179783; ORCID: <http://orcid.org/0000-00025840-4185>).

10. Burström L., Nilsson T., Walström J. Combined exposure to vibration and cold. *Barents Newsletters on Occupational Health and Safety*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 17–18.
11. MineHealth 2012–2014: Guidebook on cold, vibration, airborne exposures and socioeconomic influences in open pit mining. In: A. Paloste, A. Rönkkö eds. Available at: <http://minehealth.eu/final-report/> (16.12.2016).
12. Kuptsov V.N., Skripal' B.A., Efimova T.I., Kudryashov A.N. Rasprostranennost' khronicheskoi patologii na predpriyatiyakh gorno-khimicheskogo kompleksa Kol'skogo Zapolyar'ya [Prevalence of the chronic pathology on the mining-and-chemical industry of Kola Arctic Circle]. *Ekologiya i okhrana zdorov'ya rabochikh promyshlennykh predpriyatii v Barents-regione: materialy simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem*. Kirovsk, 2008, pp. 8–10 (in Russian).
13. Syurin S.A., Chashchin V.P., Shilov V.V. Occupational health hazards arising during mining and processing of apatite ores in Kola high north. *Ekologiya cheloveka*, 2015, no. 8, pp. 10–15 (in Russian).
14. Syurin S.A., Burakova O.A. Features of general and occupational pathology in miners of apatite mines in Far North Kola Research Laboratory for Occupational Health. *Medsitsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2012, no. 3, pp. 15–19 (in Russian).
15. Skripal' B.A. Health state and morbidity of underground mines in mining chemical enterprise in Arctic area of Russian Federation. *Medsitsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2016, no. 6, pp. 23–26 (in Russian).
16. Rintamäki H., Jussila K., Rissanen S., Oksa J., Mänttari S. Work in Arctic open-pit mines: Thermal responses and cold protection. *Barents Newsletters on Occupational Health and Safety*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 6–8.
17. Anttonen H., Pekkarinen A., Niskanen J. Safety at work in cold environments and prevention of cold stress. *Industrial Health*, 2009, vol. 47, no. 3, pp. 254–261.
18. Kue T., Mäkinen T. The health of Arctic populations: Does cold matter? *American Journal of Human Biology*, 2010, no. 22, pp. 129–133.
19. Babanov S.A., Budash D.S., Baikova A.G., Baraeva R.A. Periodic medical examinations and occupational selection in industrial medicine. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2014, no. 8, pp. 18–21 (in Russian).
20. Khoruzhaya O.G., Gorblyanskii Yu.Yu., Piktushanskaya T.E. Indicators and criteria of the assessment of quality of medical examinations of workers. *Medsitsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2015, no. 2, pp. 21–26 (in Russian).

Syurin S.A., Gorbanyov S.A. Occupational pathology in workers employed at deep and surface mining of apatite ores in the Kola Zapolyarye. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 101–107. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.11.eng

Получена: 21.12.2018

Принята: 25.05.2019

Опубликована: 30.06.2019



К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ МИКРОБНОГО РИСКА, СВЯЗАННОГО С ЭКСПОЗИЦИЕЙ КИШЕЧНЫХ ВИРУСОВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ

Е.В. Байдакова^{1,2}, Т.Н. Унгурияну^{1,2}, Р.И. Михайлова³

¹Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, Россия, 163000, г. Архангельск, ул. Гайдара, 24

²Северный государственный медицинский университет, Россия, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

³Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Россия, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 1

Выполнена оценка микробиологического риска возникновения острых кишечных инфекций (ОКИ) вирусной этиологии, связанного с потреблением питьевой воды водопроводной сети совокупным населением городов Архангельской области за 2006–2017 гг. При проведении исследования использована методика количественной оценки микробиологического риска (*Quantitative Microbial Risk Assessment* – QMRA). Показано, что в структуре кишечных инфекций преобладают ОКИ вирусной этиологии, среди которых наиболее распространенными являются ротавирусная (86,9 %), норовирусная (7,7 %) и энтеровирусная (3,7 %) инфекции. Сравнительный анализ пространственного распределения и многолетней динамики заболеваемости ОКИ с возможным водным фактором передачи возбудителя указывает на высокий уровень частоты развития ротавирусной и норовирусной инфекции в городах Архангельске, Новодвинске, Коряжме и Котласе. В Коряжме и Архангельске скорость развития заболеваемости ротавирусной инфекцией среди населения превышала скорость эпидемиологического процесса на территории сравнения в 1,5–1,6 раза. Превышение гигиенического норматива по содержанию колифагов на уровне P_{95} отмечалось в питьевой воде водопроводной сети Архангельска и Коряжмы в 1,4 и 2,2 раза соответственно. Высокая вероятность возникновения ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций установлена в Архангельске ($p = 0,97–0,99$) и ротавирусной инфекции – в Коряжме ($p = 0,95$). Средняя вероятность возникновения норовирусной ($p = 0,58$) и энтеровирусной инфекций ($p = 0,43$) отмечена в Коряжме. Полученные результаты исследования указывают на практическую значимость использования метода оценки микробного риска (QMRA) в системе санитарно-эпидемиологического надзора за водоподготовкой и обуславливают необходимость внедрения системы вирусологического мониторинга централизованного питьевого водоснабжения.

Ключевые слова: питьевая вода, водоснабжение, острые кишечные инфекции, вирусные инфекции, содержание колифагов, оценка риска, микробиологический риск, QMRA.

Обеспечение безопасного питьевого водоснабжения является эффективной мерой в области профилактики возникновения заболеваний, связанных с потреблением питьевой воды. Состояние централизованного питьевого водоснабжения населения Российской Федерации требует срочных мер по его улучшению [1]. Даже при проведении качественной водоочистки существует вероятность попадания возбудителей инфекционных заболеваний в водопроводную сеть, к примеру, в результате изнашивания системы распределения воды и/или аварий на водопроводах [2, 3]. Случаи острых ки-

шечных инфекций с вероятным водным фактором передачи возбудителя остаются недостаточно изученными в результате нечувствительности эпидемиологического анализа и отсутствия исследований, позволяющих установить прямую зависимость между загрязнением питьевой воды и ростом спорадической заболеваемости [4, 5].

В основе отечественных методов оценки микробного риска учитываются факторы, имеющие непосредственное отношение к водному пути передачи возбудителя, такие как условия хозяйственно-бытового водоснабжения и коммунального благоу-

© Байдакова Е.В., Унгурияну Т.Н., Михайлова Р.И., 2019

Байдакова Елена Валерьевна – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора, ассистент кафедры гигиены и медицинской экологии (e-mail: elenabaydakova@yandex.ru; тел.: 8 (182) 20-06-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1570-6589>).

Унгурияну Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, главный специалист-эксперт отдела организации и обеспечения деятельности, профессор кафедры гигиены и медицинской экологии (e-mail: unguryanu_tn@mail.ru; тел.: 8 (182) 20-06-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8936-7324>).

Михайлова Руфина Принарховна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гигиены питьевого водоснабжения и биофизики воды (тел.: 8 (499) 246-76-74, e-mail: awme@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7194-9131>).

тройства населенных мест, качество воды в рекреационных водоемах и водоисточниках¹. Оценка микробного риска как комплексный научный подход, основанный на количественной оценке уровня воздействия факторов, связанных с микробным воздействием, широко применяется в зарубежных исследованиях [6, 7]. Зарубежные методики имеют некоторые отличия от российских. В частности, количественная оценка микробиологического риска (Quantitative Microbial Risk Assessment – QMRA) представляет собой математическую систему оценки инфекционного риска опасных для человека патогенов. Методика может помочь в выявлении и регулировании рисков, связанных с передаваемыми через воду микроорганизмами, в особенности в случае спорадических заболеваний. Она может быть использована как при анализе отдельных факторов риска, например, качества воды зон рекреации или питьевой воды централизованного водоснабжения, так и в комплексных исследованиях [8].

Вирусологический мониторинг объектов окружающей среды предусматривает проведение исследований питьевой воды водопроводной сети на наличие вирусов методом вирусологической ловушки с последующей постановкой полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако данный метод не позволяет количественно оценить содержание возбудителя в воде, указывая лишь на наличие ДНК или РНК вируса в пробе без разграничения присутствия живого или инактивированного вируса в воде [9]. Поэтому такой метод обнаружения вирусов в питьевой воде не может быть использован для идентификации опасности, в связи с чем данные об индикаторах микробного загрязнения являются единственными доступными микробиологическими данными для характеристики качества воды.

Несмотря на неопределенность в оценке полученных концентраций патогена по результатам количества обнаруженных микробиологических показателей качества питьевой воды, в литературе есть несколько примеров использования соотношений патогена к показателям качества для цели количественного определения концентраций патогена в окружающей среде для QMRA. Если принять во внимание эпидемиологию (закономерности в распространении и микробных источниках) и контекст окружающей среды (относительная стойкость и перенос), то данные фекальных индикаторов имеют большое значение для QMRA. Например, полезность модели QMRA была использована в исследованиях с ограниченными данными и получен вывод, что количество колифагов можно считать равнозначным количественному содержанию вируса в воде

(в частности ротавируса)² [7, 14]. Результаты исследований широкого спектра бактериальных и вирусных показателей фекальной контаминации воды указывают на то, что содержание колифагов в воде сильнее связано с возникновением заболеваний желудочно-кишечного тракта у человека, чем обнаружение других индикаторов микробиологического загрязнения воды, таких как колиформные бактерии [15]. Показано, что попадание неочищенных фекальных стоков в городской водопровод и зоны купания соответствует подъему заболеваемости норовирусной инфекцией, установленному при параллельном эпидемиологическом исследовании [16].

В Архангельской области 82 % населения городов Архангельска, Новодвинска, Котласа, Коряжмы и Северодвинска обеспечено централизованным питьевым водоснабжением из поверхностных водоисточников. Водоисточники городов Архангельска, Новодвинска, Котласа, Коряжмы относятся к водному бассейну реки Северная Двина. В качестве источника централизованного питьевого водоснабжения города Северодвинска используется река Солза, которая не входит в состав бассейна реки Северная Двина. В 2017 г. только 35 % городского населения Архангельской области было обеспечено доброкачественной питьевой водой [17], что обуславливает актуальность изучения микробного риска, ассоциированного с потреблением населением питьевой воды надлежащего качества.

Целью исследования была оценка микробиологического риска развития кишечных инфекций, связанного с потреблением воды водопроводной сети, для населения в городах Архангельской области.

Материалы и методы. В соответствии с методикой QMRA исследование включало четыре этапа: 1) идентификацию опасности – выбор конкретного микробного агента и связанных с ним последствий; 2) оценку экспозиции в зависимости от типа, величины, продолжительности воздействия микробного агента на человека; 3) оценку зависимости «доза – ответ» и 4) характеристику риска [18].

На этапе идентификации опасности при выборе территорий исследования, групп инфекционных болезней и индикативных показателей факторов внешней среды выполнено описательное эпидемиологическое исследование спорадической заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) совокупного населения по трем нозологическим группам: ОКИ ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной этиологии по данным статистической отчетной формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2009–2017 гг. в пяти городах Архангельской области (Архан-

¹ МР 2.1.10.0031-11. Комплексная оценка риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путем / утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 31 июля 2011 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://base.garant.ru/70105056/> (дата обращения: 20.10.2018).

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Архангельской области в 2017 году: Государственный доклад / под ред. Р.В. Бузинова. – Архангельск, 2018. – 149 с.

гельск, Северодвинск, Новодвинск, Котлас, Коржма). Пространственный анализ заболеваемости проводился с помощью среднего многолетнего значения заболеваемости, в качестве контрольного уровня принималась среднемноголетняя частота заболеваемости совокупного населения по г. Северодвинску. Северодвинск выбран в качестве территории сравнения в связи с тем, что источником централизованного питьевого водоснабжения населения города является река Солза. Солза не входит в состав бассейна реки Северная Двина, в отличие от остальных городов, где Северная Двина является основным или единственным источником питьевого водоснабжения. Сравнение средних показателей заболеваемости по территориям с контрольным уровнем проводили по доле разницы показателей и отношению показателей. Различия считались эпидемиологически выраженными, если доля разницы показателей превышала 20 %, а отношение показателей было выше 1,25.

На этапе идентификации опасности исследовали количественное содержание возбудителя в питьевой воде водопроводной сети по данным социально-гигиенического мониторинга за 2006–2017 гг. Для решения этой задачи была выполнена санитарно-гигиеническая оценка качества воды водопроводной сети систем централизованного питьевого водоснабжения в пяти городах Архангельской области: Архангельске, Северодвинске, Новодвинске, Котласе и Коржме по содержанию колифагов. Для описания содержания исследуемого показателя в воде использованы удельный вес нестандартных проб, медиана (*Me*), 75-й и 95-й перцентили (P_{75} и P_{95}).

Расчет дозы микробного агента осуществляли по формуле (1):

$$dose = CV, \quad (1)$$

где C – концентрация возбудителя в одном литре потребляемой воды, V – объем водопотребления.

Для расчета дозы использовали содержание колифагов на уровне P_{95} . Колифаги более устойчивы к окружающей среде, чем их бактерии-хозяева, что обуславливает способность колифагов служить индикатором давнего фекального загрязнения. Исследователями доказана зависимость между содержанием колифагов в воде и опасных для человека энтеровирусов [19, 20]. Для расчета дозы в настоящем исследовании использовали значение водопотребления, равное 0,743 литра в сутки³, которое отражает потребление только водопроводной воды и не включает бутилированную воду, а также покупные продукты и напитки, содержащие воду.

Оценку экспозиции проводили с использованием результатов опубликованных исследований⁴ [9, 10]. Для оценки вероятности заражения ротавирусной и энтеровирусной инфекциями использовали экспоненциальную модель зависимости «доза – ответ», рассчитанную по формуле (2):

$$P_{\text{вероятность заражения}} = 1 - \exp(-dose \cdot k), \quad (2)$$

где значение коэффициента k для энтеровируса составило 0,00374 [22], для ротавируса – 0,173 [9].

Для оценки вероятности заражения норовирусной инфекцией использовали уравнение вырожденной гипергеометрической функции, где α и β – параметры бета-распределения Пуассона (3):

$$P_{\text{вероятность заражения}} = 1 - {}_1F_1(\alpha, \alpha + \beta - dose), \quad (3)$$

где значения α и β для норовируса составляют 0,04 и 0,055 соответственно [10]. Для вычисления значений уравнения использовали программу по расчету математических функций Wolfram Mathematic online.

Расчет вероятности возникновения заболевания проводили по формуле (4):

$$P = 1 - (1 - P_{\text{вероятность заражения}})^n, \quad (4)$$

где n – количество нестандартных проб по содержанию колифагов, зарегистрированных за весь период исследования.

Полученные результаты уровней риска оценивались по трем диапазонам: P менее 0,047 указывает на низкий (приемлемый) риск, P от 0,057 до 0,6095 – средний риск, P от 0,619 до 1 – высокий риск возникновения кишечной инфекции среди населения [11].

Результаты и их обсуждение. На территории городов Архангельской области с 2009 по 2017 г. среди совокупного населения зарегистрирован 48 931 случай ОКИ различной этиологии. Среди всех зарегистрированных в городах случаев ОКИ на долю ОКИ неустановленной этиологии приходилось 65,6 %, этиологическую расшифровку получили 34,4 %. Соотношение случаев ОКИ вирусной и бактериальной этиологии составляло 3:1.

В структуре ОКИ вирусной этиологии первое место занимает ротавирусная инфекция (86,9 %), второе место отводится норовирусной инфекции (7,7 %), на третьем месте – энтеровирусная инфекция (3,7 %). Наименьший удельный вес в структуре вирусных кишечных инфекций имеет гепатит А (1,7 %).

Анализ заболеваемости ОКИ среди населения городов показал, что максимально высокий уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией установлен в Котласе (299,4⁰/₀₀₀₀) и Новодвинске (288,8⁰/₀₀₀₀) по сравнению с другими территориями (табл. 1).

³ Exposure Factors Handbook – Update (2009, External Review Draft) [Электронный ресурс] // United States Environmental Protection Agency, Washington (DC), EPA/600/R-09/052A, 2009. – URL: <https://cfpub.epa.gov/> (дата обращения: 11.10.2018).

⁴ 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. 105.

Таблица 1

Пространственная и временная характеристика заболеваемости ОКИ вирусной этиологии
среди совокупного населения городов Архангельской области

Показатель	Территория (город)				
	Архангельск	Новодвинск	Котлас	Коряжма	Северодвинск
<i>Ротавирусная инфекция</i>					
Среднее значение заболеваемости, $\frac{0}{0000}$	161,8	288,8	299,4	159,2	104,0
Средний коэффициент опережения*, кол-во раз	1,6	2,8	2,9	1,5	–
<i>Норовирусная инфекция</i>					
Среднее значение заболеваемости, $\frac{0}{0000}$	19,4	16,8	2,7	9,4	13,6
Средний коэффициент опережения*, кол-во раз	1,4	1,1	0,1	0,7	–
<i>Энтеровирусная инфекция</i>					
Среднее значение заболеваемости, $\frac{0}{0000}$	11,0	12,4	–	–	1,2
Средний коэффициент опережения*, кол-во раз	9,1	10,3	–	–	–

Примечание: * – в сравнении с Северодвинском.

В Архангельске и Новодвинске отмечалась наибольшая частота заболеваемости норовирусной и энтеровирусной этиологии – 19,4 и 16,8 $\frac{0}{0000}$ и 11,0 и 12,4 $\frac{0}{0000}$ соответственно.

Наиболее высокая скорость развития ротавирусной инфекции установлена в Новодвинске и Котласе, где коэффициенты опережения по сравнению с Северодвинском составили 2,6–2,9 раза. В Коряжме и Архангельске скорость развития заболеваемости ротавирусной инфекцией среди населения превышала скорость эпидемиологического процесса на территории Северодвинска в 1,5–1,6 раза. В Новодвинске и Архангельске скорость развития заболеваемости населения энтеровирусной инфекцией превышала аналогичный показатель в Северодвинске в 10,3 и 9,1 раза соответственно. Отсутствие регистрации случаев энтеровирусной инфекции в Котласе и Коряжме в условиях тенденции к росту данной нозологии в целом по стране свидетельствует об отсутствии эпидемиологической настороженности в отношении энтеровирусной инфекции в этих городах. Так, на территории Российской Федерации в многолетней динамике, в том числе и за последние годы (2015–2017 гг.), отмечался рост заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 1,5 раза, а в сравнении со среднегодовым уровнем предыдущего 10-летнего периода – в 3,3 раза [12].

Таким образом, эпидемиологический анализ sporadической заболеваемости ОКИ позволил выявить наиболее распространенные виды возбудителей инфекции на этапе идентификации опасности. При сравнительном анализе пространственного распределения и многолетней динамики заболеваемости ОКИ с возможным водным фактором передачи возбудителя выявлен высокий уровень частоты развития ротавирусной инфекции и норовирусной инфекции в Архангельске, Новодвинске, Коряжме и Котласе.

Удельный вес нестандартных проб по содержанию колифагов в питьевой воде Коряжмы и Архангельска после водоподготовки составлял 6,2 и 7,0 % соответственно (табл. 2). На уровне медиан-

ных значений и 75-го перцентиля микробиологические показатели в питьевой воде не обнаружены. В водопроводной сети Архангельска и Коряжмы удельный вес проб по содержанию колифагов выше гигиенических нормативов составлял 6,2 и 7,0 % соответственно. Установлено превышение гигиенического норматива по содержанию колифагов на уровне P_{95} в Архангельске и Коряжме в 1,4 и 2,2 раза соответственно.

Количественный риск возникновения ОКИ вирусной этиологии в настоящем исследовании был оценен только для Архангельска и Коряжмы в связи с тем, что за весь период наблюдения превышение показателей колифагов было зарегистрировано в водопроводной сети этих двух городов.

Количественная оценка микробиологического риска возникновения ОКИ, связанного с централизованным питьевым водоснабжением, указывает на высокую вероятность возникновения ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций в Архангельске ($p = 0,97–0,99$) и ротавирусной инфекции в Коряжме ($p = 0,95$) (табл. 3). Средняя вероятность возникновения норовирусной и энтеровирусной инфекций при потреблении питьевой воды из городского водопровода отмечена в Коряжме ($p = 0,58$ и $p = 0,43$ соответственно).

Таблица 2

Качество питьевой воды централизованного
питьевого водоснабжения за 2006–2017 гг.
по содержанию колифагов в сети

Территория	Количество проб			M_e	P_{75}	P_{95}	X_{max}
	всего	выше ГН*	% **				
Архангельск	1382	86	6,2	0	0	1,4	16,1
Северодвинск	337	0	0,0	0	0	0	0
Котлас	153	0	0,0	0	0	0	0
Коряжма	129	9	7,0	0	0	2,2	16,1
Новодвинск	155	0	0,0	0	0	0	0

Примечание: * – ГН – гигиенический норматив; ** – удельный вес проб, превышающих гигиенический норматив.

Таблица 3

Микробный риск возникновения кишечных инфекций с вероятным водным фактором передачи возбудителя

Нозология	Вероятность заражения	Вероятность возникновения заболевания	Характеристика вероятности
<i>Архангельск (dose=10,4)</i>			
Ротавирусная инфекция	0,16	0,99	Высокий
Норовирусная инфекция	0,09	0,99	Высокий
Энтеровирусная инфекция	0,04	0,97	Высокий
<i>Коряжма (dose=16,4)</i>			
Ротавирусная инфекция	0,24	0,95	Высокий
Норовирусная инфекция	0,11	0,58	Средний
Энтеровирусная инфекция	0,06	0,43	Средний

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что структура спорадической заболеваемости ОКИ с вероятным водным путем передачи возбудителя указывает на то, что наиболее распространены ОКИ вирусной этиологии с преобладанием ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций.

При проведении оценки микробиологического качества питьевой воды централизованного водоснабжения установлены отклонения от гигиенического норматива в воде водопроводной сети по содержанию колифагов в городах Архангельске и Коряжме.

При потреблении питьевой воды из городских водопроводов установлена высокая вероятность возникновения ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций для населения Архангельска, средний уровень вероятности возникновения норовирусной и энтеровирусной инфекций и высокая

вероятность возникновения ротавирусной инфекции для населения Коряжмы.

Выполненное исследование обуславливает практическую возможность внедрения метода оценки микробного риска (QMRA) в систему санитарно-эпидемиологического надзора за водоподготовкой и указывает на необходимость разработки практических рекомендаций, направленных на совершенствование системы вирусологического мониторинга централизованного питьевого водоснабжения, повышение качества питьевой воды и профилактику заболеваемости острыми кишечными инфекциями, ассоциированными с водным фактором передачи возбудителя.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Каменецкая Д.Б. Качество питьевого водоснабжения в Российской Федерации // Контроль качества продукции. – 2015. – № 9. – С. 7–13.
2. Sensitivity analysis of some critical factors affecting simulated intrusion volumes during a low pressure transient event in a full-scale water distribution system / G. Ebacher, M.C. Besner, B. Clément, M. Prévost // Water Research. – 2012. – Vol. 46, № 13. – P. 4017–4030.
3. Risk of viral acute gastrointestinal illness from nondisinfected drinking water distribution systems / E. Lambertini, M.A. Borchardt, B.A. Jr. Kieke, S.K. Spencer, F.J. Loge // International Journal of Environmental Science and Technology. – 2012. – Vol. 46, № 17. – P. 9299–9307.
4. Ford T.E. Microbiological safety of drinking water: united states and global perspective // Environmental Health Perspectives. – 1999. – Vol. 107, № 1. – P. 191–206.
5. A randomized, blinded, controlled trial investigating the gastrointestinal health effects of drinking water quality / M.E. Hellard, M.I. Sinclair, A.B. Forbes, C.K. Fairley // Environmental Health Perspectives. – 2001. – Vol. 109, № 8. – P. 773–778.
6. Holeton C., Chambers P.A., Grace L. Wastewater release and its impact on Canadian waters // Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences. – 2011. – Vol. 68. – P. 1836–1869.
7. Petterson S.R. Application of a QMRA Framework to Inform Selection of Drinking Water Interventions in the Developing Context // Risk Analysis: An Official Publication Of The Society For Risk Analysis. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 203–214.
8. Risk-based cost-benefit analysis for evaluating microbial risk mitigation in a drinking water system / V. Bergion, A. Lindhe, E. Sokolova, L. Rosén // Water Research. – 2018. – Vol. 132. – P. 111–123.
9. Показательное значение некоторых индикаторов и маркеров в отношении вирусного загрязнения воды / А.Е. Недачин, Р.А. Дмитриева, Т.В. Доскина, В.А. Долгин // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 6. – С. 54–58.
10. Petterson S.R., Stenström T.A., Ottoson J. A theoretical approach to using faecal indicator data to model norovirus concentration in surface water for QMRA: Glomma River, Norway // Water Research. – 2016. – Vol. 91. – P. 31–37.
11. Howard G., Pedley S., Tibatemwa S. Quantitative microbial risk assessment to estimate health risks attributable to water supply: can the technique be applied in developing countries with limited data? // Journal of Water and Health. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 49–65.

12. Epidemiologic evaluation of multiple alternate microbial water quality monitoring indicators at three California beaches / J.F. Griffith, S.B. Weisberg, B.F. Arnold, Y. Cao, K.C. Schiff, J.M. Jr. Colford // *Water Research*. – 2016. – Vol. 94. – P. 371–381.
13. Incidence of gastrointestinal illness following wet weather recreational exposures: Harmonization of quantitative microbial risk assessment with an epidemiologic investigation of surfers / J.A. Soller, M. Schoen, J.A. Steele, J.F. Griffith, K.C. Schiff // *Water Research*. – 2017. – Vol. 121. – P. 280–289.
14. Quantitative microbial risk assessment: application for water safety management. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2016. – P. 12–13. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246195/9789241565370-eng.pdf> (дата обращения: 25.12.2018).
15. Coliphages as an indicator of faecal pollution in water. Their survival and productive infectivity in natural aquatic environment / J.J. Borrego, R. Cornax, M.A. Morinigo, E. Martinez-Manzanares, P. Romero // *Water Research*. – 1991. – Vol. 24. – P. 111–116.
16. Stetler R.E. Coliphages as indicators of enteroviruses // *Applied and Environmental Microbiology*. – 1984. – Vol. 48. – P. 668–670.
17. Stalrup J.R., Chilukuri S. Enterovirus infections: a review of clinical presentation, diagnosis, and treatment // *Dermatologic clinics*. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 217–223.
18. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection / R.L. Ward, D.I. Bernstein, E.C. Young, J.R. Sherwood, D.R. Knowlton, G.M. Schiff // *The Journal of Infectious Diseases*. – 1986. – Vol. 154, № 5. – P. 871–880.
19. Norwalk virus: how infectious is it? / P.F. Teunis, C.L. Moe, P. Liu, S.E. Miller, L. Lindesmith, R.S. Baric [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2008. – Vol. 80, № 8. – P. 1468–1476.
20. Мельцер А.В., Киселев А.В., Ерастова Н.В. Гигиеническое обоснование оценки качества питьевой воды по показателям эпидемиологической безопасности с использованием методологии оценки риска здоровью населения // *Профилактическая и клиническая медицина*. – 2015. – Т. 56, № 3. – С. 12–17.

Байдакова Е.В., Унгуряну Т.Н., Михайлова Р.И. К количественной оценке микробного риска, связанного с экспозицией кишечных вирусов в питьевой воде // *Анализ риска здоровью*. – 2019. – № 2. – С. 108–114. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.12

UDC 613, 614, 616.9

DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.12.eng



ON QUANTITATIVE ASSESSMENT OF MICROBE RISK CAUSED BY EXPOSURE TO ENTERIC VIRUSES IN DRINKING WATER

E.V.Baydakova^{1,2}, T.N. Unguryanu^{1,2}, R.I. Mikhailova³

¹Arkhangelsk Region Department of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, 24 Gaidar St., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

²Northern State Medical University, 51 Troitsky Av., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

³Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Russian Ministry of Health, Bldg. 1, 10 Pogodinskaya Sr., Moscow, 119121, Russian Federation

The authors assessed microbiological risks of acute intestinal infections (AII) with viral etiology caused by drinking water taken from centralized water supply systems among overall urban population in Arkhangelsk region over 2006-2017. The research was performed with Quantitative Microbial Risk Assessment (QMRA) procedure. It was revealed that acute intestinal viral infections prevailed among intestinal infections; the most widely spread ones were rotavirus infection (86.9%), norovirus infection (7.7%), and enterovirus infection (3.7%). The authors also performed comparative analysis of spatial distribution and long-term dynamics of incidence with AII which were possibly caused by infectious agents entering a body with water. The analysis revealed that rotavirus and norovirus infections frequently occurred in Arkhangelsk, Novodvinsk, Koryazhma, and Kotlas. Incidence with rotavirus infection among population in Koryazhma and Arkhangelsk grew 1.5-1.6 times faster than epidemiological processes on the reference territory. Coliphages contents were equal to P₉₅ in drinking water taken from centralized

© Baydakova E.V., Unguryanu T.N., Mikhailova R.I., 2019

Elena V. Baydakova – chief expert at the Epidemiologic Surveillance Department; junior lecturer at the Hygiene and Medicine Ecology Department (e-mail: elenabaydakova@yandex.ru; tel.: +7 (8182) 20-06-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1570-6589>).

Tatiana N. Unguryanu – Doctor of Medical Sciences, chief expert at the Department for Activities Organization and Provision; Professor at the Hygiene and Medicine Ecology Department (e-mail: unguryanu_tn@mail.ru; tel.: +7 (8182) 20-06-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8936-7324>).

Rufina I. Mikhailova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory for Drinking Water Supply Hygiene and Water Biophysics (e-mail: awme@mail.ru; tel.: +7 (499) 246-76-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7194-9131>).

water supply systems in Arkhangelsk and Koryazhma, and it was 1.4 and 2.2 times higher respectively than the hygienic standard. Rotavirus, norovirus, and enterovirus infections were highly likely to occur in Arkhangelsk ($R=0.97-0.99$), and rotavirus infection, in Koryazhma ($R=0.95$). Average probability of norovirus infection ($R=0.58$) and enterovirus infection ($R=0.43$) was detected in Koryazhma. The research results indicate that Quantitative Microbial Risk Assessment (QMRA) procedure is feasible and significant within the system of sanitary-epidemiologic surveillance over water treatment; it substantiates the necessity to create and implement virology monitoring over centralized drinking water supply.

Key words: drinking water, water supply, acute intestinal infections, viral infections, coliphages contents, risk assessment, microbiological risk, QMRA.

References

1. Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I., Kamenetskaya D.B. Kachestvo pit'evogo vodosnabzheniya v Rossiiskoi Federatsii [Quality of drinking water supply in the Russian Federation]. *Kontrol' kachestva produktsii*, 2015, no. 9, pp. 7–13 (in Russian).
2. Ebacher G., Besner M.C., Clément B., Prévost M. Sensitivity analysis of some critical factors affecting simulated intrusion volumes during a low pressure transient event in a full-scale water distribution system. *Water Research*, 2012, vol. 46, no. 13, pp. 4017–4030.
3. Lambertini E., Borchardt M.A., Kieke B.A. Jr., Spencer S.K., Loge F.J. Risk of viral acute gastrointestinal illness from nondisinfected drinking water distribution systems. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 2012, vol. 46, no. 17, pp. 9299–9307.
4. Ford T.E. Microbiological safety of drinking water: United States and global perspective. *Environmental Health Perspectives*, 1999, vol. 107, no. 1, pp. 191–206.
5. Hellard M.E., Sinclair M.I., Forbes A.B., Fairley C.K. A randomized, blinded, controlled trial investigating the gastrointestinal health effects of drinking water quality. *Environmental Health Perspectives*, 2001, vol. 109, no. 8, pp. 773–778.
6. Holton C., Chambers P.A., Grace L. Wastewater release and its impact on Canadian waters. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 2011, vol. 68, pp. 1836–1869.
7. Petterson S.R. Application of a QMRA Framework to Inform Selection of Drinking Water Interventions in the Developing Context. *Risk Analysis: An Official Publication Of The Society For Risk Analysis*, 2016, vol. 36, no. 2, pp. 203–214.
8. Bergion V., Lindhe A., Sokolova E., Rosén L. Risk-based cost-benefit analysis for evaluating microbial risk mitigation in a drinking water system. *Water Research*, 2018, vol. 132, pp. 111–123.
9. Nedachin A.E., Dmitrieva R.A., Doskina T.V., Dolgin V.A. The illustrative value of separate indices and markers for viral contamination of water. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 6, pp. 54–58 (in Russian).
10. Petterson S.R., Stenström T.A., Ottoson J. A theoretical approach to using faecal indicator data to model norovirus concentration in surface water for QMRA: Glomma River, Norway. *Water Research*, 2016, vol. 91, pp. 31–37.
11. Howard G., Pedley S., Tibatemwa S. Quantitative microbial risk assessment to estimate health risks attributable to water supply: can the technique be applied in developing countries with limited data? *Journal of Water and Health*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 49–65.
12. Griffith J.F., Weisberg S.B., Arnold B.F., Cao Y., Schiff K.C., Colford J.M. Jr. Epidemiologic evaluation of multiple alternate microbial water quality monitoring indicators at three California beaches. *Water Research*, 2016, vol. 94, pp. 371–381.
13. Soller J.A., Schoen M., Steele J.A., Griffith J.F., Schiff K.C. Incidence of gastrointestinal illness following wet weather recreational exposures: Harmonization of quantitative microbial risk assessment with an epidemiologic investigation of surfers. *Water Research*, 2017, vol. 121, pp. 280–289.
14. Quantitative microbial risk assessment: application for water safety management. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *World Health Organization*, 2016, pp. 12–13. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246195/9789241565370-eng.pdf> (25.12.2018).
15. Borrego J.J., Cornax R., Morinigo M.A., Martinez-Manzanares E., Romero P. Coliphages as an indicator of faecal pollution in water. Their survival and productive infectivity in natural aquatic environment. *Water Research*, 1991, vol. 24, pp. 111–116.
16. Stetler R.E. Coliphages as indicators of enteroviruses. *Applied and Environmental Microbiology*, 1984, vol. 48, pp. 668–670.
17. Stalkup J.R., Chilukuri S. Enterovirus infections: a review of clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Dermatologic clinics*, 2006, vol. 20, no. 2, pp. 217–223.
18. Ward R.L., Bernstein D.I., Young E.C., Sherwood J.R., Knowlton D.R., Schiff G.M. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 1986, vol. 154, no. 5, pp. 871–880.
19. Teunis P.F., Moe C.L., Liu P., Miller S.E., Lindesmith L., Baric R.S. [et al.]. Norwalk virus: how infectious is it? *Journal of Medical Virology*, 2008, vol. 80, no. 8, pp. 1468–1476.
20. Mel'tser A.V., Kiselev A.V., Erastova N.V. Hygienic validation of assessment of drinking water quality in terms of epidemiological safety using methodology of public health risk assessment. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2015, no. 3 (56), pp. 12–17 (in Russian).

Baydakova E.V., Unguryanu T.N., Mikhaylova R.I. On quantitative assessment of microbe risk caused by exposure to enteric viruses in drinking water. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 108–114. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.12.eng

Получена: 27.03.2019

Принята: 20.05.2019

Опубликована: 30.06.2019



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Л. Киселев, А.А. Польшин

Курский областной клинический онкологический диспансер, Россия, 305524, хутор Кислино, ул. Елисеева, 1

Проведен эпидемиологический анализ 2238 впервые заболевших и 999 умерших мужчин от рака предстательной железы за период с 2007 по 2016 г. в Курской области.

Обработка данных происходила с использованием программы Statistica for Windows (версия 12,5). Использовались интенсивные общие и по возрасту (на 100 тысяч мужчин) показатели. Сравнение общих показателей заболеваемости и смертности проводилось с данными Центрального федерального округа. Сравнение по возрасту показателей заболеваемости и смертности от рака предстательной железы выполнялось с такими же показателями Российской Федерации. Для проверки достоверности различий между совокупностями применялся параметрический критерий Стьюдента (t) при 95%-ном уровне значимости. Прогнозирование заболеваемости и смертности от рака предстательной железы выполнялось с использованием модели авторегрессии и интегрированного скользящего среднего (ARIMA) до 2021 г.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужчин Курской области рак предстательной железы занимает пятое место, в структуре смертности – шестое место. Прирост заболеваемости раком предстательной железы в Курской области в 2016 г. к 2007 г. составил 100,3 %, смертности – 85,6 %. К 2021 г. заболеваемость раком предстательной железы может достичь 71,24, смертность – 30,79. Увеличение заболеваемости у мужчин Курской области связано с приростом заболевших мужчин в возрасте 60–64 года и в 80 лет и старше. Увеличение смертности от рака предстательной железы произошло за счет прироста умерших мужчин от 50 лет и старше.

Курская область в ближайшие годы по заболеваемости и смертности от рака предстательной железы может занять ведущие позиции среди регионов Центрального федерального округа. Результаты исследования используются для планирования и разработки региональной целевой программы «Онкология».

Ключевые слова: злокачественные новообразования, эпидемиологический анализ, заболеваемость, смертность, рак предстательной железы, по возрасту показатели, целевая программа.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин [1–3]. Заболеваемость РПЖ в последние годы значительно возросла [4, 5]. Исследования показали, что высокоразвитые страны имеют большую заболеваемость РПЖ и, наоборот, более низкая заболеваемость характерна для наименее развитых стран [6].

Показатели заболеваемости РПЖ в мире варьируются между различными международными группами населения более чем в 50 раз [7, 8]. Наивысшие показатели заболеваемости РПЖ наблюдаются в Австралии/Новой Зеландии (111,6 случая на 100 тысяч населения), в Северной Америке (97,2) и в Западной Европе (85,8), а самые низкие показатели – в Южной и Центральной Азии (4,5) [7]. Регионы с наиболее значимыми показателями заболеваемости по сравнению с другими регионами одного и того же континента включают Южную Африку (61,7), Западную Азию (28,0), Северную Америку

(97,2), Западную Европу (85,8) и Австралию/Новую Зеландию (111,6) [8].

Постарение населения сопровождается ростом ожидаемой продолжительности жизни и сопряжено с риском заболеть РПЖ в будущем [7]. Риск заболеть до 40 лет составляет примерно 1:10 000, в то время как на протяжении всей жизни каждому шестому мужчине будет поставлен диагноз РПЖ. Среди всех больных РПЖ мужчины в возрасте до 50 лет составляют лишь 0,1 %. Существенное увеличение риска заболевания наблюдается лишь после 60 лет. Средний возраст больных РПЖ мужчин приходился на 72–74 года [9].

К факторам риска относят малоподвижный образ жизни, повышенную массу тела, прием алкоголя, прием красного мяса, воспалительные заболевания почек и мочевого пузыря и др. [9, 10, 11]. Прогнозируется, что к 2030 г. будет выявлено 20,3 млн новых случаев РПЖ, и что 13,2 миллиона из заболевших не выживут [5, 7].

© Киселев И.Л., Польшин А.А., 2019

Киселев Игорь Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии; главный врач (e-mail: igor.leonidovich.kiselev@ya.ru; тел.: 8 (4712) 73-19-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-1753>).

Польшин Алексей Александрович – врач-онколог, уролог (e-mail: ligigam@yandex.ru; тел.: 8 (910) 316-02-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-9725>).

Вопрос о проведении скрининга РПЖ противоречив [9, 12, 13]. Первичное лечение РПЖ иногда заключается в радикальном удалении предстательной железы, лучевой и гормонотерапии, а иногда только в наблюдении. Выбор метода терапии зависит от возраста, стадии опухоли, коморбидности, предпочтений пациента и врача-уролога и др. [14].

Смертность от РПЖ остается самой высокой, занимая второе место после смертности от рака легких [1, 2, 7]. Частота и распространенность РПЖ различаются в разных частях мира [7, 8]. В 2012 г. было диагностировано 1,1 млн мужчин с РПЖ, и 70 % случаев (795 тысяч случаев) были диагностированы в развитых странах [6, 8, 9].

Заболеваемость РПЖ в Российской Федерации возросла от 30,74 на 100 тысяч мужчин в 2007 г. до 59,91 на 100 тысяч мужчин в 2017 г. Прирост составил 100,50 %. Средний возраст заболевших РПЖ мужчин в 2017 г. сопровождался омоложением, достигая 69,6 г., в то время как в 2007 г. – приходился на 70,5 г. [15, 16, 17]. В структуре злокачественных новообразований у мужчин России в 2017 г. РПЖ занимал второе место после злокачественных опухолей трахеи, бронхов и легкого (17,4 %) и насчитывал 14,5 % [15].

Смертность от РПЖ в Российской Федерации возросла от 13,54 до 18,46 на 100 тысяч мужчин в 2017 г. Прирост составил 34,27 %. В структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин РПЖ (8,1 %) находится на втором месте, следуя за злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов, легкого и желудка (по 10,7 %) [15].

Смертность от злокачественных новообразований является одним из основных индикаторов состояния здравоохранения. Вместе с тем в статистических данных достаточно искаженной информации, связанной с кодированием смерти онкологических пациентов. Ее связывают с миграционными процессами, погрешностями заполнения свидетельств о смерти, связанных с неверным определением первопричины смерти, недостаточной компетентности заполняющего форму № 106/у-08 врача и т.д. [18, 19].

Цель исследования заключалась в анализе эпидемиологии РПЖ в отдельном субъекте Российской Федерации (на примере Курской области).

Материалы и методы. Материалом для написания статьи послужили данные канцер-регистра Курского областного клинического онкологического диспансера о 2238 впервые заболевших и 999 умерших от РПЖ пациентов за период с 2007 по 2016 г. Согласно данным официальной статистики, численность мужчин Курской области за этот период времени сократилась с 531 102 в 2007 г. до 509 615 – в 2016 г. Статистическая обработка материала проводилась с применением программы Statistica for Windows (версия 12,5). Использовались «грубые»

(общие и повозрастные) интенсивные (на 100 тысяч мужчин) показатели заболеваемости и смертности в соответствии с методическими рекомендациями Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена [20]. Сравнение общих «грубых» показателей заболеваемости и смертности проводилось с данными Центрального федерального округа (ЦФО) за период с 2007 по 2016 г. Сопоставление «грубых» по возрасту показателей заболеваемости и смертности от РПЖ выполнялось с аналогичными данными официальной статистики в Российской Федерации за тот же промежуток времени [15]. Для проверки достоверности различий между совокупностями применялся параметрический критерий Стьюдента (t) при 95%-ном уровне значимости. Прогнозирование заболеваемости и смертности от РПЖ проводилось с использованием модели авторегрессии и интегрированного скользящего среднего (ARIMA)¹ до 2021 г.

Результаты и их обсуждение. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями Курской области РПЖ составлял 5 %, занимая, таким образом, пятое место после новообразований кожи (13,1 %), легких и молочной железы (по 10,9 %), желудка (7,1 %) и ободочной кишки (5,1 %).

Средние показатели заболеваемости РПЖ в Курской области за период с 2007 по 2016 г. (41,03 на 100 тысяч мужчин) были достоверно ниже, чем в ЦФО (51,63 на 100 тысяч мужчин) за аналогичный период времени, $t = 2,12$, $p = 0,05$.

Вместе с тем прирост заболеваемости РПЖ в 2016 г. к 2007 г. в Курской области (100,3 %) был более выражен, чем в ЦФО (84,5 %). Заболеваемость РПЖ в Курской области увеличилась от 28,55 на 100 тысяч мужчин в 2007 г. до 57,19, на 100 тысяч мужчин в 2016 г., в ЦФО от 31,99 на 100 тысяч мужчин в 2007 году до 59,03, на 100 тысяч мужчин в 2016 г. Прогнозируется, что к 2021 г. заболеваемость РПЖ в Курской области возрастет до 71,24 на 100 тысяч мужчин (рис. 1).

Среди регионов ЦФО по первичной заболеваемости РПЖ Курская область за период с 2007 по 2016 г. занимала 13-е место (табл. 1). Таким образом, в течение ближайшего времени Курская область по заболеваемости РПЖ войдет в число лидирующих регионов ЦФО.

Впервые заболевшие РПЖ в Курской области зарегистрированы в возрасте 35–39 лет (0,54 на 100 тысяч мужчин), пик заболеваемости (367,49 на 100 тысяч мужчин) отмечен в 75–79 лет с последующим убыванием в 80 лет и старше (316,42 на 100 тысяч мужчин). Это не противоречило общероссийским тенденциям (табл. 2). Достоверно ($p < 0,05$) более низкие по возрасту показатели заболеваемости РПЖ в Курской области, по сравнению с данными

¹ Прогнозирование временных рядов в пакете Statistica: методические указания / сост. Л.И. Дубровская. – Томск: Томский государственный университет. – 2012. – 36 с.

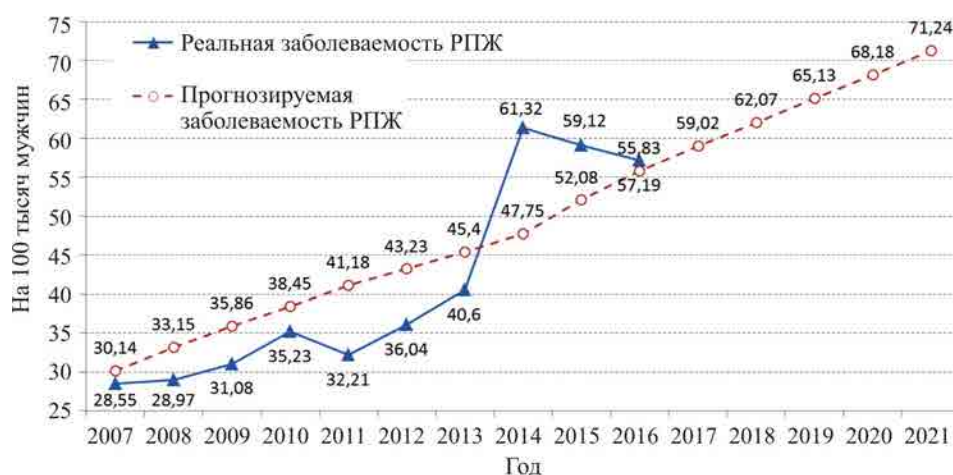


Рис. 1. Прогноз заболеваемости раком предстательной железы в Курской области

Таблица 1

Динамика заболеваемости раком предстательной железы в регионах Центрального федерального округа

Регион	Заболеваемость (на 100 тысяч мужчин)			
	2007 г.	2016 г.	средняя (2007–2016 гг.)	прирост в 2016 г. к 2007 г. (%)
ЦФО	31,99	59,03	51,63	84,5
Белгородская область	28,94	45,73	40,52	58,0
Брянская область	31,94	40,44	43,96	26,6
Владимирская область	25,6	50,75	40,32	98,2
Воронежская область	36,55	59,56	51,38	63,0
Ивановская область	28,02	77,49	46,57	176,6
Тверская область	31,82	58,82	47,73	84,9
Калужская область	44,19	83,28	62,99	88,5
Костромская область	26,76	39,95	37,31	49,3
Курская область	28,55	57,19	41,03	100,3
Липецкая область	35,85	64,04	44,92	78,6
Город Москва	66,12	68,39	70,78	3,4
Московская область	33,44	51,82	45,04	55,0
Орловская область	29,21	61,43	46,86	110,3
Рязанская область	28,74	57,36	47,12	99,6
Смоленская область	18,68	35,63	28,17	90,7
Тамбовская область	19,22	41,73	35,34	117,1
Тульская область	33,76	53,95	44,31	59,8
Ярославская область	29,67	62,62	47,83	111,1

Российской Федерации, выявлены для мужчин в возрасте 55–59 лет (46,02 на 100 тысяч мужчин против 60,40 на 100 тысяч мужчин в РФ, $t = 3,23$, $p = 0,05$), 60–64 лет (112,50 против 154,95 на 100 тысяч мужчин соответственно, $t = 3,7$, $p = 0,002$) и 70–74 лет (303,39 против 383,50 на 100 тысяч мужчин соответственно, $t = 2,24$, $p = 0,04$).

В Курской области среди мужчин от 35 до 44 лет динамика по возрастной заболеваемости РПЖ была разнонаправленной, и ее роста не наблюдалось. С 45 до 59 лет имела убыль по возрастной заболеваемости, наиболее значимая (–70,0 %) в 50–54 года. С 60 до 80 лет и старше отмечался прирост по возрастной заболеваемости РПЖ, более высокий в 80 лет и старше (123,6 %).

В Российской Федерации практически во всех возрастных группах, исключая возраст 35–39 и 55–59 лет,

имелся прирост по возрастной заболеваемости РПЖ, наиболее значимый (70,3 %) в 65–69 лет, наименьший (8,3 %) – в 80 лет и старше (табл. 2).

В структуре смертности от злокачественных новообразований Курской области РПЖ находился на шестом месте (4,5 %) – после рака легких (17,9 %), рака желудка (11,5 %), рака молочной железы (7,2 %), рака ободочной и прямой кишки (по 5,8 %) и рака поджелудочной железы (4,6 %).

Достоверных различий в показателях смертности от РПЖ в Курской области (средние значения за 10 лет – 18,89 на 100 тысяч мужчин) и в ЦФО (18,51 на 100 тысяч мужчин) не было, $p > 0,05$. Однако по приросту смертности от РПЖ в 2016 г. к 2007 г. Курская область (85,8 %) превышала показатели в ЦФО (35,24 %). Смертность в Курской области от РПЖ увеличилась от 13,43 на 100 тысяч мужчин в 2007 г.

Таблица 2

Сравнение повозрастных показателей заболеваемости раком предстательной железы (на 100 тысяч мужчин соответствующего возраста) (средние значения 2007–2016 гг.)

Возрастной период, лет	Курская обл.		РФ		<i>t</i>	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm b$	прирост/убыль в 2016 г. к 2007 г. (%)	$\bar{x} \pm b$	прирост/убыль в 2016 г. к 2007 г. (%)		
35–39	0,54 ± 1,13	0	0,25 ± 0,1	0	0,76	0,46
40–44	0,28 ± 0,90	0	0,91 ± 0,13	26,9	2,06	0,06
45–49	2,54 ± 1,58	–30,0	4,16 ± 0,46	38,8	2,95	0,01*
50–54	14,79 ± 9,72	–70,0	19,21 ± 2,86	47,9	1,31	0,21
55–59	46,02 ± 10,83	–22,5	60,40 ± 8,16	–6,0	3,23	0,01*
60–64	112,50 ± 29,33	42,8	154,95 ± 18,97	39,7	3,7	0,002*
65–69	240,05 ± 65,68	61,5	279,07 ± 59,22	73,1	1,35	0,19
70–74	303,39 ± 91,39	50,5	383,50 ± 58,48	53,6	2,24	0,04*
75–79	367,49 ± 140,97	54,8	434,49 ± 70,29	55,0	1,29	0,22
80 и старше	316,42 ± 108,90	123,6	346,89 ± 23,02	8,3	0,83	0,42

Примечание: \bar{x} – среднее значение, b – стандартное отклонение; *t* – критерий Стьюдента, *p* – уровень значимости.

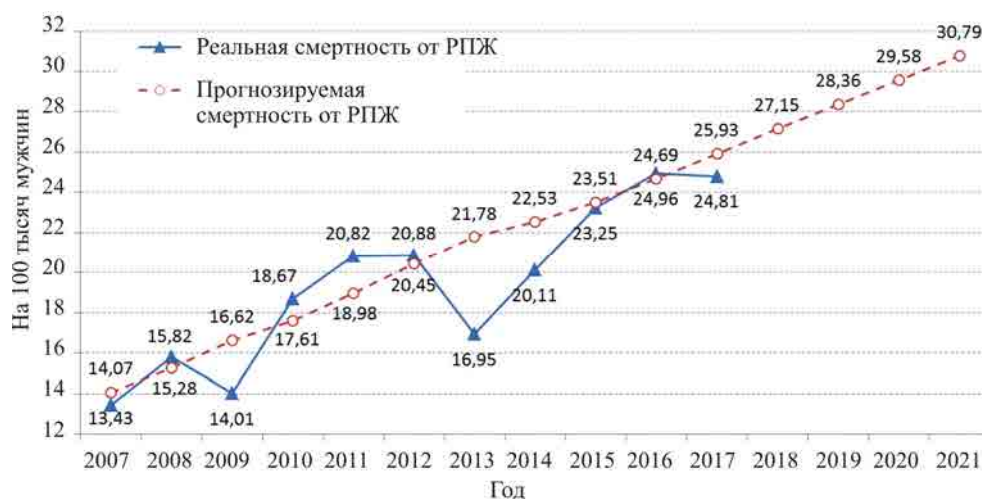


Рис. 2. Прогноз смертности от рака предстательной железы в Курской области

до 24,96 на 100 тысяч мужчин в 2016 г.; в ЦФО – от 15,38 до 20,80 на 100 тысяч мужчин соответственно.

Прогнозируется, что при сложившейся ситуации смертность от РПЖ в Курской области к 2021 г. может достичь 30,79 на 100 тысяч мужчин (рис. 2).

По смертности от РПЖ в среднем за период с 2007 по 2016 г. Курская область среди 18 регионов ЦФО занимала 12-е место после Тамбовской области (14,25), Смоленской области (14,52), Липецкой области (15,29), Белгородской области (16,14), Ивановской области (16,30), Костромской области (17,51), Брянской области (18,08), Воронежской области (18,13), Тверской области (18,18), Московской области (18,57) и Ярославской области (18,87) (табл. 3).

Впервые смертность от РПЖ в Курской области определялась в 40–44 года (0,55 на 100 тысяч мужчин), максимальные значения (197,48 на 100 тысяч мужчин) отмечены в 75–79 лет с последую-

щим снижением в 80 лет и старше. Достоверно высокие различия смертности в Курской области по сравнению с данными Российской Федерации зарегистрированы в возрастной группе 60–64 лет (51,69 на 100 тысяч мужчин против 38,61 на 100 тысяч мужчин в ЦФО, $t = 2,77$, $p = 0,01$). В 80 лет и старше смертность от РПЖ в РФ была в два раза выше (243,05 на 100 тысяч мужчин), чем в Курской области (142,38 на 100 тысяч мужчин), $t = 5,59$, $p = 0,00003$.

Практически во всех возрастных группах у мужчин Курской области, по сравнению с аналогичными данными Российской Федерации, наблюдался прирост смертности от РПЖ в 2016 г. к 2007 г., наиболее значимый в 50–54 года – на 618,9 %, в 70–74 года – на 209,3 % и в 75–79 лет – на 113,7 % (табл. 4).

Выводы. Таким образом, заболеваемость раком предстательной железы в Курской области, как и в большинстве регионов ЦФО, сопровождается

Таблица 3

Динамика смертности от рака предстательной железы в регионах Центрального федерального округа

Регион	Смертность (на 100 тысяч мужчин)			
	2007 г.	2016 г.	средняя (2007–2016 гг.)	прирост/убыль в 2016 г. к 2007 г. (%)
ЦФО	15,38	20,80	18,51	35,2
Белгородская область	11,23	18,60	16,14	65,6
Брянская область	17,48	20,94	18,08	19,8
Владимирская область	16,55	20,30	19,20	22,7
Воронежская область	14,81	19,04	18,13	28,6
Ивановская область	12,24	20,56	16,30	68,0
Тверская область	15,02	24,85	18,18	65,5
Калужская область	19,91	24,83	20,14	24,7
Костромская область	16,37	21,15	17,51	29,2
Курская область	13,43	24,96	18,89	85,9
Липецкая область	12,95	17,24	15,29	33,1
Город Москва	17,79	23,31	19,76	31,0
Московская область	17,62	16,59	18,57	–5,9
Орловская область	16,35	20,18	19,19	23,4
Рязанская область	15,13	23,33	19,68	54,2
Смоленская область	11,03	18,38	14,45	66,6
Тамбовская область	14,86	13,50	14,25	–9,2
Тульская область	17,38	23,59	21,49	35,7
Ярославская область	16,62	22,10	18,87	33,0

Таблица 4

Сравнение повозрастных показателей смертности от рака предстательной железы (на 100 тысяч мужчин соответствующего возраста) (средние значения 2007–2016 гг.)

Возрастной период, лет	Курская обл.		РФ		<i>t</i>	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm b$	прирост/убыль в 2016 г. к 2007 г. (%)	$\bar{x} \pm b$	прирост/убыль в 2016 г. к 2007 г. (%)		
40–44	0,55 ± 1,17	–	0,3 ± 0,06	–21,4	0,65	0,52
45–49	1,42 ± 2,04	–	1,18 ± 0,17	–11,5	0,35	0,73
50–54	8,9 ± 6,08	618,9	4,72 ± 0,29	13,4	2,06	0,06
55–59	18,24 ± 7,78	–8,1	14,99 ± 0,79	–6,0	1,24	0,23
60–64	51,69 ± 14,08	42,8	38,61 ± 1,28	2,1	2,77	0,01*
65–69	90,32 ± 27,8	96,4	75,81 ± 2,67	11,2	1,55	0,14
70–74	166,63 ± 85,69	209,3	130,19 ± 7,22	14,7	1,27	0,22
75–79	197,48 ± 76,71	113,7	188,79 ± 11,15	20,6	0,34	0,74
80 и старше	142,38 ± 51,98	26,5	243,05 ± 14,98	18,6	5,59	0,00003

Примечание: \bar{x} – среднее значение, b – стандартное отклонение; t – критерий Стьюдента, p – уровень значимости.

ростом за счет увеличения заболеваемости в возрастных группах 60–64 лет и в 80 лет и старше. Риск для мужчин умереть от рака предстательной железы в возрасте до 60 лет в Курской области составляет $1,45 \cdot 10^{-4}$, что почти в три раза выше аналогичного показателя для России в целом ($5,3 \cdot 10^{-5}$).

Прогнозируется, что без принятия профилактических мер в ближайшие годы Курская область может войти в число регионов страны, лидирующих по уровню заболеваемости и смертности по причине рака предстательной железы, в том числе

за счет прироста смертности мужчин в возрастных группах 50–65 лет.

Полученные в результате исследования данные используются для планирования и разработки региональной целевой программы «Онкология» в Курской области.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates / M.M. Center, A. Jemal, J. Lortet-Tieulent, E. Ward, J. Ferlay, O. Brawley [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61. – P. 1079–1092.
2. Bashir M.N. Epidemiology of prostate cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16. – P. 5137–5141.
3. Prostate cancer in Iran: trends in incidence and morphological and epidemiological characteristics / R. Pakzad, H. Rafiemanesh, M. Ghoncheh, A. Sarmad, H. Salehiniya, S. Hosseini [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17. – P. 839–843.
4. Racial disparities in prostate cancer incidence rates by census division in the United States, 1999–2008 / M.B. Cook, P.S. Rosenberg, F.A. Mc Carty, M. Wu, J. King, C. Ehemam [et al.] // *Prostate.* – 2015. – Vol. 75. – P. 758–763.
5. Trends in cancer incidence in rural Eastern Cape Province; South Africa, 1998–2012 / N.I. Somdyala, D.M. Parkin, N. Sithole, D. Bradshaw // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. 470–474.
6. Global health equity: cancer care outcome disparities in high-, middle-, and low-income countries / J.A. de Souza, B. Hunt, F.C. Asirwa, C. Adebamowo, G. Lopes // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 6–13.
7. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN-2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo [et al.] // *International Journal of Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. E359–E386. DOI: 10.1002/ijc.29210
8. Sung Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries / M.C.S. Wong, W.B. Goggins, H.X. Wang, F.D.H. Fung, C. Leung, S.Y.S. Wong [et al.] // *European Urology.* – 2016. – Vol. 70. – P. 862–874. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.043
9. Recent Changes in Prostate Cancer Screening Practices and Epidemiology / D.J. Lee, K. Mallin, A.J. Graves, S.S. Chang, D.F. Penson, M.J. Resnick, D.A. Barocas // *The Journal of Urology.* – 2017. – Vol. 198. – P. 1230–1240. DOI: 10.1016/j.juro.2017.05.074
10. Ковшик В.С., Саврова О.Б. Сравнительный анализ факторов риска развития рака предстательной железы [Электронный ресурс] // *Здоровье и образование в XXI веке: материалы XIX Международного конгресса (специальный выпуск).* – М., 2017. – С. 135–137. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-faktorov-riska-razvitiya-raka-predstatelnoy-zhelezy> (дата обращения: 23.10.2018). DOI: 10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-12
11. Прогнозирование развития рака предстательной железы с помощью общих моделей дискриминантного анализа / А.А. Костин, А.Т. Асратов, Н.Г. Кульченко, А.О. Толкачев // *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* – 2015. – № 3. – С. 67–74.
12. Contemporary National Trends of Prostate Cancer Screening Among Privately Insured Men in the United States / S.P. Kim, R.J. Karnes, C.P. Gross, N.J. Meropol, H. Van Houten, R. Abouassaly, N.D. Shah [Электронный ресурс] // *Urology.* – 2016. – Vol. 97. – P. 111–117. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27527411> (дата обращения: 22.10.2018).
13. Prostate cancer screening practices in a large, integrated health system: 2007–2014 / A.D. Misra-Hebert, B. Hu, E.A. Klein, A. Stephenson, G.B. Taksler, M.W. Kattan, M.B. Rothberg [Электронный ресурс] // *BJU Int.* – 2017. – Vol. 120, № 2. – P. 257–264. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139034> (дата обращения: 22.10.2018).
14. Falchook A.D., Chen R.C. Adjuvant vs. salvage radiotherapy for patients at high risk for recurrence after radical prostatectomy [Электронный ресурс] // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 11. – P. 451–455. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814331> (дата обращения: 22.10.2018).
15. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 2018. – 250 с.
16. Петрова Н.Г., Кротов К.Ю. Динамика и прогноз заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Санкт-Петербурге // *Вестник СПбГУ. Медицина.* – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 127–133.
17. Петрова Н.Г., Кротов К.Ю., Балохина С.А. Рак предстательной железы как актуальная медико-социальная проблема // *Врач-аспирант.* – 2014. – Т. 62, № 1. – С. 83–89.
18. Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П. Оценка качества учета умерших больных со злокачественными новообразованиями в России // *Исследования и практика в медицине.* – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 70–74. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-8
19. Кучук С.А., Максимов А.В. Проблемы формирования достоверной статистической отчетности причин смерти // *Судебная медицина.* – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 17–19. DOI: 10.19048/2411-8729-2016-2-3-17-19
20. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей) / под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Б.Н. Ковалева. – М., 2007. – Ч. 2. – 663 с.

Киселев И.Л., Польшин А.А. Эпидемиология злокачественных новообразований предстательной железы в Курской области // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 115–122. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.13

**EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER In KURSK REGION****I.L. Kiselev, A.A. Pol'shin**

Kursk Regional Clinical Oncology Hospital, 1Eliseeva Str., Kisilino, Kursk District, 305524, Russian Federation

The paper dwells on analysis performed on 2,238 male patients with primary incidence and 999 patients who died due to prostate cancer over 2007–2016 in Kursk region.

*Data were processed with "Statistica for Windows" software package (ver. 12.5). The authors applied intensive overall and sex-age (per 100 thousand males) parameters. Overall incidence and mortality were compared with the data collected in the Central Federal District. Sex-age incidence and mortality due to prostate cancer were compared with the same parameters in the Russian Federation as a whole. To test validity of discrepancy between data sets, Student's parametric test (*t*) was applied with 95 % significance. Incidence and mortality due to prostate cancer were predicted for a period up to 2021 with an autoregressive integrated moving average (ARIMA).*

Prostate cancer occupies the fifth place among malignant neoplasms in Kursk region and the sixth place in the overall mortality structure. In Kursk region a growth in incidence with prostate cancer amounted to 100.3 % in 2016 against 2007; a growth in mortality, 85.6 %. By 2021 incidence with prostate cancer can reach 71.24, and mortality, 30.79. Incidence among males in Kursk region has grown due to an increase in number of male patients aged 60–64 and 80 and older. Mortality caused by prostate cancer has grown due to an increase in number of deceased males aged 50 and older.

In the nearest future Kursk region can take a leading place among other regions in the Central federal District as per incidence and mortality due to prostate cancer. The research results are being applied for planning and developing a regional target program "Oncology".

Key words: malignant neoplasms, epidemiologic analysis, incidence, mortality, prostate cancer, sex-age parameters, target program.

References

1. Center M.M., Jemal A., Lortet-Tieulent J., Ward E., Ferlay J., Brawley O. [et al.]. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur. Urol.*, 2012, vol. 61, pp. 1079–1092.
2. Bashir M.N. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2015, vol. 16, pp. 5137–5141.
3. Pakzad R., Rafiemanesh H., Ghoncheh M., Sarmad A., Salehiniya H., Hosseini S. [et al.]. Prostate cancer in Iran: trends in incidence and morphological and epidemiological characteristics. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2016, vol. 17, pp. 839–843.
4. Cook M.B., Rosenberg P.S., Mc Carty F.A., Wu M., King J., Ehemann C. [et al.]. Racial disparities in prostate cancer incidence rates by census division in the United States, 1999–2008. *Prostate*, 2015, vol. 75, pp. 758–763.
5. Somdyala N.I., Parkin D.M., Sithole N., Bradshaw D. Trends in cancer incidence in rural Eastern Cape Province; South Africa, 1998–2012. *Int. J. Cancer*, 2015, vol. 136, pp. 470–474.
6. De Souza J.A., Hunt B., Asirwa F.C., Adebamowo C., Lopes G. Global health equity: cancer care outcome disparities in high-, middle-, and low-income countries. *J. Clin. Oncol.*, 2016, vol. 34, pp. 6–13.
7. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. [et al.]. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN-2012. *International Journal of Cancer*, 2015, vol. 136, pp. E359–E386. DOI: 10.1002/ijc.29210
8. Wong M.C.S., Goggins W.B., Wang H.X., Fung F.D.H., Leung C., Wong S.Y.S., Fai Ng Ch., Joseph J.Y. Sung Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *European Urology*, 2016, vol. 70, pp. 862–874. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.043
9. Lee D.J., Mallin K., Graves A.J., Chang S.S., Penson D.F., Resnick M.J., Barocas D.A. Recent Changes in Prostate Cancer Screening Practices and Epidemiology. *The Journal of Urology*, 2017, vol. 198, pp. 1230–1240. DOI: 10.1016/j.juro.2017.05.074
10. Kovshik V.S., Savrova O.B. Prostate cancer risk factor comparative analysis. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke: Materialy XIX mezhdunarodnogo kongressa (Spetsial'nyi vypusk)*. Moscow, 2017, pp. 135–137. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-faktorov-riska-razvitiya-raka-predstatelnoy-zhelezy> (23.10.2018) (in Russian). DOI: 10.26787/nydha-2226-7417-2017-19-12

© Kiselev I.L., Pol'shin A.A., 2019

Igor' L. Kiselev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Oncology Department, Chief physician (e-mail: igor.leonidovich.kiselev@ya.ru; tel.: +7(4712)73-19-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-1753>).

Aleksei A. Pol'shin – Oncologist, urologist (e-mail: ligrigam@yandex.ru; tel.: +7 (910) 316-02-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-9725>).

11. Kostin A.A., Asratov A.T., Kul'chenko N.G., Tolkachev A.O. Prediction of prostate cancer by the general discriminant analysis models. *Vestnik RUDN. Seriya Meditsina*, 2015, no. 3, pp. 67–74 (in Russian).
12. Kim S.P., Karnes R.J., Gross C.P., Meropol N.J., Van Houten H., Abouassaly R., Shah N.D. Contemporary National Trends of Prostate Cancer Screening Among Privately Insured Men in the United States. *Urology*, 2016, vol. 97, pp. 111–117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27527411> (22.10.2018).
13. Misra-Hebert A.D., Hu B., Klein E.A., Stephenson A., Taksler G.B., Kattan M.W., Rothberg M.B. Prostate cancer screening practices in a large, integrated health system: 2007–2014. *BJU Int*, 2017, vol. 120, no. 2, pp. 257–264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139034> (22.10.2018).
14. Falchhook A.D., Chen R.C. Adjuvant vs. salvage radiotherapy for patients at high risk for recurrence after radical prostatectomy. *Urol. Oncol.*, 2015, vol. 33, no. 11, pp. 451–455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814331> (22.10.2018).
15. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. In: A.D. Kaprina, V.V. Starinskii, G.V. Petrova eds. Moscow, MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii Publ., 2018, 250 p. (in Russian).
16. Petrova N.G., Krotov K.Yu. Dynamics and forecast of morbidity and mortality from prostate cancer in St. Petersburg. *Vestnik SPbGU. Meditsina*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. 127–133 (in Russian).
17. Petrova N.G., Krotov K.Yu., Balokhina S.A. Rak predstatel'noi zhelezy kak aktual'naya mediko-sotsial'naya problema [Prostate cancer as a pressing medical and social issue]. *Vrach aspirant*, 2014, vol. 62, no. 1, pp. 83–89 (in Russian).
18. Petrova G.V., Starinskii V.V., Gretsova O.P. Assessment of the quality of accounting of deaths of patients with malignant neoplasms in Russia. *Issledovaniya i praktika v meditsine*, 2016, vol. 3, no. 4, pp. 70–74 (in Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-4-8
19. Kuchuk S.A., Maksimov A.V. The problem of forming accurate statistical reporting of causes of death. *Sudebnaya meditsina*, 2016, vol. 2, no. 3, pp. 17–19 (in Russian). DOI: 10.19048/2411-8729-2016-2-3-17-19
20. Organizatsiya onkologicheskoi sluzhby v Rossii (metodicheskie rekomendatsii, posobiya dlya vrachei) [Organization of oncologic service in Russia (methodical guidelines and manuals for physicians)]. Part 2. In: V.I. Chissov, V.V. Starinskii, B.N. Kovalev eds. Moscow, 2007, 663 p. (in Russian).

Kiselev I.L., Pol'shin A.A. Epidemiology of prostate cancer in Kursk region. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 115–122. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.13.eng

Получена: 31.10.2018

Принята: 13.06.2019

Опубликована: 30.06.2019

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 616-079.3: 616.36

DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.14

Читать
онлайн



МУТАЦИЯ ГЕНА *UGT1A1* КАК МАРКЕР ВЫСОКОГО РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА: НАУЧНО-ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ*

А.Н. Волков^{1,2}, Е.В. Цуркан²

¹ Кемеровский государственный медицинский университет, Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

² Кемеровская областная клиническая больница, Россия, 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22

Синдром Жильбера является распространенной мультифакториальной патологией с высокой степенью генетической детерминированности. Основным этиологическим фактором заболевания – снижение активности печеночного фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы А1 вследствие мутаций в гене *UGT1A1*. Нарушение функции печени становится причиной диспептических явлений и сопутствующих острых и хронических заболеваний пищеварительной системы. Целью работы явилось обоснование необходимости и возможности осуществления массового обследования населения на синдром Жильбера с использованием молекулярно-генетического анализа гена *UGT1A1*. Проведено молекулярно-генетическое исследование маркера rs8175347 гена *UGT1A1* среди 132 жителей Кемеровской области (популяционная выборка), а также среди 71 пациента с подозрением на наличие синдрома Жильбера (клиническая выборка).

В популяционной выборке частота мутантного генотипа *28/*28 гена *UGT1A1*, ассоциированного с синдромом Жильбера, составила 13,6 %, что сопоставимо с ранее опубликованными данными. Таким образом, значительная часть населения включает потенциальных или уже выявленных больных синдромом Жильбера. Анализ возрастного состава впервые выявленных пациентов клинической группы с генотипом *28/*28 показал широкий размах возраста манифестации заболевания – от 4 до 71 года – с модальным значением возраста 15 лет. На основании полученных данных предлагается введение в медицинскую практику массового обследования на синдром Жильбера на донозологической стадии, в основу которого могут быть положены молекулярно-генетические технологии. В рамках развернутого медицинского обследования детей в возрасте 7 или 10 лет предлагается проводить генодиагностику мутаций *UGT1A1*. Полученные генетические данные могут быть учтены врачами соответствующих медицинских направлений для определения дальнейших мероприятий по профилактике и терапии синдрома Жильбера.

Ключевые слова: синдром Жильбера, УДФ-глюкуронилтрансфераза А1, *UGT1A1*, rs8175347, мутации в гене, генотип, молекулярно-генетическое исследование, генодиагностика.

Синдром Жильбера (СЖ) – самая частая форма генетически детерминированного пигментного гепатоза. Характерным внешним признаком патологии является иктеричность кожных покровов, склер и слизистых оболочек. Отмечаются разнообразные диспептические явления и астеновегетативный синдром. Симптомы патологии обычно возникают на фоне физического перенапряжения, инфекционных заболеваний, после голодания или низкокалорийной диеты, приеме некоторых лекарственных препаратов [1, 2]. Основным лабораторным показателем СЖ считается повышение уровня билирубина в крови, в основном за счет непрямой фракции. При этом как физикальные, так и биохимические индикаторы за-

болевания являются вариабельными, а потому ненадежны и явно недостаточны для установления диагноза, особенно у детей допубертатного возраста [3].

Основные проявления СЖ носят транзиторный характер и, как считается, не ведут напрямую к тяжелым поражениям печени. Вместе с тем СЖ часто сопровождают иные заболевания желудочно-кишечного тракта [4], а вероятным отдаленным следствием синдрома у некоторых пациентов может быть желчнокаменная болезнь [5, 6]. Данная тенденция усиливается при наличии сопутствующих заболеваний. Так, сочетание СЖ с серповидно-клеточной анемией существенно увеличивает вероятность развития желчнокаменной болезни [7, 8]. У новорож-

© Волков А.Н., Цуркан Е.В., 2019

Волков Алексей Николаевич – кандидат биологических наук, доцент (e-mail: volkov_alex@rambler.ru; тел. 8 (3842) 734-856; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1169-715X>).

Цуркан Елена Владимировна – биолог (тел. 8 (3842) 396-023; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6268-6242>).

* Нашему декану, Ефремовой Галине Викторовне – Учителю, Наставнику, Другу!

денных с гемолитическими состояниями синдром Жильбера существенно повышает риск осложнений и неонатальной гибели [2].

Биохимическая и генетическая основа СЖ в настоящее время однозначно установлена. Снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы A1 при этом заболевании определяется либо изменением уровня экспрессии соответствующего гена *UGT1A1*, либо структурными модификациями самого фермента. В первом случае обычно обнаруживается изменение числа динуклеотидных повторов *TA* в промоторной области гена (полиморфный маркер *rs8175347*). Так, если аллель «дикого типа» *1 характеризуется шестью тандемными повторами *TA*, то при мутациях, ассоциированных с СЖ, их число увеличивается до 7 (аллель *28) или 8 (аллель *37). Еще одна вариация промоторной области характеризуется уменьшением числа повторов *TA* до 5 (аллель *36) и приводит к повышению активности *UGT1A1* без патологических проявлений [9, 10]. Установлено, что носители генотипа *1/*28 и, особенно, *28/*28 имеют в среднем более высокий уровень билирубина в сыворотке крови, чем гомозиготы *1/*1 [11–13].

Данных о генетическом полиморфизме *UGT1A1*, а также о его физиолого-биохимических проявлениях у населения России крайне мало [14, 15]. Кроме того, неизвестна частота синдрома Жильбера и объем группы риска по данной патологии у населения нашей страны. Это делает дополнительные популяционно-генетические исследования *UGT1A1* необходимыми.

Актуальность и практическая значимость данной работы связаны с необходимостью разработки эффективных медико-диагностических алгоритмов выявления мультифакториальных патологий, таких как синдром Жильбера, на основе современных достижений генетики и смежных наук.

Цель исследования – обоснование необходимости и возможности осуществления массового обследования населения на синдром Жильбера с использованием молекулярно-генетического анализа гена *UGT1A1*.

Материалы и методы. В ходе работы были сформированы две группы обследованных среди жителей Кемеровской области, принадлежащих к европеоидному типу (в основном русские). Популяционная группа состояла из сотрудников и пациентов Кемеровской областной клинической больницы обоих полов (68 женщин и 64 мужчины), в разное время проходивших диспансерное обследование в данном учреждении (табл. 1). Состояние здоровья обследованных не учитывалось. Данная выборка была использована для популяционно-генетического анализа полиморфного маркера *rs8175347* гена *UGT1A1*.

Клиническая выборка состояла из пациентов Кемеровской областной клинической больницы (38 женщин и 33 мужчины), ранее направленных в медико-генетическую консультацию учреждения

Таблица 1

Характеристика групп обследованных

Группа	n	Возрастные показатели, лет			
		$M \pm S.E.$	Me	Mo	min-max
Популяционная	132	$36,4 \pm 0,61$	36	38	23–51
Клиническая	71	$34,3 \pm 2,30$	30	15	4–71

Примечание: *n* – объем группы; *M* – среднее арифметическое значение; *S.E.* – стандартная ошибка среднего значения; *Me* – медиана; *Mo* – мода; *min-max* – пределы варьирования.

на молекулярно-генетическое исследование в связи с предполагаемым синдромом Жильбера. Всем пациентам проведен анализ полиморфного участка *rs8175347* гена *UGT1A1* и получено заключение о гомозиготности по мутантному аллелю *28, что является подтверждением предварительного диагноза. Данная группа позволила изучить некоторые возрастные аспекты манифестации и выявления СЖ.

У всех обследованных в стационарных условиях забирались образцы венозной крови с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Выделение ДНК из цельной крови осуществляли на колонках «К-Сорб» производства НПК «Синтол» по инструкции производителя. ПЦР-амплификация полиморфного участка *rs8175347* гена *UGT1A1* проводилась с помощью коммерческого набора реагентов, разработанного ООО НПФ «Литех». Выявлялись аллель *1 (дикий тип, 6 *TA*-повторов в промоторной области гена *UGT1A1*) и *28 (мутация, 7 *TA*-повторов). Для детекции результата ПЦР использовался метод горизонтального электрофореза продуктов амплификации в 3%-ном агарозном геле с бромидом этидия в качестве красителя.

В ходе статистического анализа первичных данных для количественных переменных были рассчитаны основные выборочные показатели. Частоты аллелей и генотипов маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* вычислялись как доли от их общего количества в выборке. Сравнение распределений качественных переменных осуществлялось с помощью критерия χ^2 в программе Statistica 6.0. Отличие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Обсуждая генетические факторы риска СЖ, прежде всего следует оценить распространенность мутаций в гене *UGT1A1*, ассоциированных с данной патологией. В исследованной нами популяционной выборке европеоидов Кемеровской области преобладающим генотипическим вариантом был *1/*1 (47,0 %) (табл. 2). Частота минорного аллеля *28, связанного с патологическим состоянием, составила 33,3 %. При этом доля наиболее редкого генотипа *28/*28, ассоциированного с синдромом Жильбера, составила 13,6 %. Установленное соотношение генотипов достоверно не отличалось от ожидаемого в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,674$; $p = 0,714$).

Таблица 2

Популяционно-генетические особенности маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* в различных европеоидных этносах

Этническая принадлежность	Генотипы <i>UGT1A1</i> (<i>rs8175347</i>), %			Частота аллеля *28, %	Источник
	*1/*1	*1/*28	*28/*28		
Русские	47,0	39,4	13,6	33,3	Собственные данные
Русские	40,4	50,0	9,6	34,6	[14]
Русские	42,4	51,7	5,9	31,8	[15]
Хорваты	39,9	49,8	10,2	35,1	[16]
Итальянцы	43,9	39,8	16,3	36,2	[17]
Голландцы	44,2	43,7	11,9	33,7	[18]
Испанцы	40,0	51,0	9,0	34,5	[19]
Европеоиды США	46,6	43,1	10,0	31,6	[20]

Это свидетельствует об отсутствии у какого-либо из генотипов выраженного дезадаптивного значения и отбора против данного генотипа в рассматриваемой популяции.

Выявленная нами частота патологического генотипа довольно высока, что требует подтверждения на основе других независимых исследований. Данных о популяционно-генетических особенностях *UGT1A1* у жителей России крайне мало. Недавно были опубликованы результаты исследования полиморфизма *UGT1A1* в выборке жителей Юга России (г. Ростов-на-Дону) [14]. Согласно полученным результатам, доля генотипа *28/*28 составила 9,6 %, а частота аллеля *28 даже превышала установленное нами значение. При этом следует отметить, что изученная выборка, строго говоря, не может считаться популяционной, так как была сформирована из онкобольных, страдающих колоректальным раком. В другом исследовании E.G. Shatalova et al. [15] установили частоту аллелей и генотипов *rs8175347* у здоровых русских женщин. Частота гомозигот *28/*28 составила лишь 5,9 %, а доля аллеля *28 – 31,8 %.

Как показывает анализ других работ по изучению полиморфизма *UGT1A1*, доля клинически значимого аллеля *28 среди европеоидов обычно превышает 30 %, но не достигает 37 % [16–20]. Это соответствует частоте гомозиготного генотипа *28/*28, как правило, около 10 % или несколько больше. Такая частота минорного аллеля вплотную приближается к критическому значению, при котором доли гомозигот *1/*1 и гетерозигот практически совпадают. Поэтому в различных исследованных группах отмечалась общая закономерность – сопоставимые частоты двух генотипов, *1/*1 и *1/*28, обычно с небольшим преобладанием варианта *1/*1.

Можно заключить, что полученные нами данные в целом соответствуют результатам ранее проведенных исследований. В европеоидных этносах доля потенциальных или уже выявленных больных синдромом Жильбера, которые являются носителями генотипа *28/*28 гена *UGT1A1*, обычно превышает 10 %.

Установленная в различных исследованиях высокая частота гомозиготных носителей мутации гена *UGT1A1* требует разработки и внедрения в медицинскую практику специальных алгоритмов для массового обследования населения с целью раннего выявления групп повышенного риска СЖ на основе высокоточных маркеров патологии. Как было сказано ранее, симптомы синдрома Жильбера проявляются обычно с началом пубертатного возраста и существенно варьируются у разных пациентов в зависимости от специфического сочетания внешних воздействий. В такой ситуации традиционные диагностические методы оказываются недостаточно точными и способствуют увеличению сроков постановки диагноза.

Вместе с тем современные знания об этиологии синдрома Жильбера и роли мутаций в гене *UGT1A1* позволяют предложить надежный алгоритм диагностики СЖ на основе молекулярно-генетических подходов. Своевременное выявление носителей мутантного генотипа *28/*28, в идеале – еще на донозологическом этапе, позволит скорректировать дальнейший образ жизни потенциального больного таким образом, чтобы патология не проявилась или нанесла минимальный ущерб его здоровью.

Для определения оптимального возраста проведения диагностического обследования нами была изучена выборка пациентов с диагнозом СЖ, установленном на основании клинических проявлений и выявления генотипа *28/*28 *UGT1A1* (рисунок).

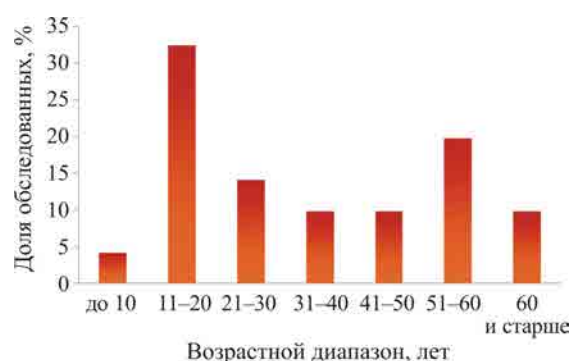


Рис. Возрастное распределение обследованных пациентов с синдромом Жильбера

Возраст первичной постановки диагноза СЖ может существенно варьироваться – от 4 лет до 71 года. В то же время более 30 % обследованных являются молодыми людьми (в возрасте до 20 лет), а модальное значение возраста в клинической выборке составило 15 лет. Это совпадает с ранее опубликованными наблюдениями, согласно которым основные проявления СЖ становятся заметными с началом полового созревания [3, 21]. Доля пациентов в старших возрастных группах несколько ниже. Второй заметный пик выявления СЖ отмечается среди лиц старше 50 лет, что может быть сопряжено со снижением функционального резерва организма в зрелом возрасте и суммарным эффектом патогенных факторов, действовавших в предыдущий период.

Как видно, среди обследованных всех возрастов сохраняются лица с впервые установленным диагнозом СЖ. Известно, что манифестация заболевания связана с индивидуальным сочетанием патогенных факторов, особенностями организма, образом жизни, диетой и пр. и оказывается непредсказуемой в онтогенетическом аспекте [1–3]. Тем не менее можно предположить, что наследственное снижение функции *UGT1A1* в большинстве случаев рано или поздно проявится под влиянием эндогенных или экзогенных факторов. Кроме того, можно допустить наличие в популяции индивидов, имеющих те или иные проявления патологии на фоне носительства генотипа **28/*28 UGT1A1* и не обращавшихся в медицинские учреждения.

Как было отмечено ранее, поздняя постановка диагноза СЖ и отсутствие адекватной терапии могут сопровождаться высоким риском для здоровья пациента [5–8, 21]. На наш взгляд, оптимальными сроками для выявления СЖ является возраст до наступления пубертатного периода, когда симптомы патологии обычно еще отсутствуют. Такое обследование может быть реализовано в ходе диспансеризации школьников.

Согласно приказу Минздрава РФ «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»¹, несовершеннолетние должны регулярно обследоваться в определенные возрастные периоды. Развернутое медицинское обследование школьники проходят в 7, 10, а также 14, 15, 16 и 17 лет. Примечательно, что действующая система обследования несовершеннолетних не предусматривает осмотр ребенка врачом-гастроэнтерологом, вследствие чего СЖ можно выявить только при появлении первых симптомов и жалоб со стороны больного.

Семилетний возраст обычно совпадает с поступлением ребенка в школу, что сопровождается появлением дополнительных факторов риска СЖ. К ним относятся физическое и психоэмоциональное напряжение, централизованное питание. Если до этого момента родители могут контролировать расписание дня, диетический режим и регулярность питания ребенка, то теперь это становится затруднительным. В ходе профилактического медицинского осмотра в возрасте 7 и 10 лет дети посещают ряд врачей. Кроме того, как и в прочие периоды, сдается кровь для общего анализа. Это могло бы стать оптимальным моментом для проведения диагностики СЖ на основе исследования мутаций гена *UGT1A1*. При этом источником ДНК могли бы служить небольшие аликвоты цельной крови.

Методическая часть молекулярно-генетического исследования может быть реализована на осно-

ве ранее описанных нами подходов с использованием отечественной инструментальной базы и тест-систем, что отвечает требованию импортозамещения в области медицинских материалов и оборудования. При этом диагностическая процедура будет обладать низкой себестоимостью и простотой исполнения, что сделает ее доступной для массового применения [22].

На основании результатов, которые могут быть получены в ходе массового генетического обследования на синдром Жильбера, всех индивидов предлагается разделить на две группы. Носители генотипов **1/*1* и **1/*28* попадают в категорию «Условная норма», генотипа **28/*28* – «Группа риска по синдрому Жильбера». Дополнение «условная» необходимо, так как невозможно исключить наличие у этих обследованных иных, более редких мутаций в не изученных нами регионах гена *UGT1A1*, которые также могут вызывать признаки СЖ. Вместе с тем доля таких лиц крайне мала, что было установлено в ходе ранее проведенных исследований в различных этнических группах [11, 20].

Категория «Группа риска по синдрому Жильбера» должна оказаться под пристальным вниманием врачей с обязательной постановкой на учет у врача-гастроэнтеролога и внесением генетической информации в амбулаторную карту ребенка. Поскольку предполагается генодиагностика среди детей, большинство из них могут не иметь признаков СЖ. Дальнейшая задача здравоохранения – информирование потенциальных пациентов и проведение эффективных профилактических мероприятий по недопущению манифестации СЖ. Это, прежде всего, относится к формированию у ребенка ответственного отношения к своему образу жизни и диете. Необходимо исключение факторов, провоцирующих развитие патологии. К ним относятся нервное и физическое напряжение, острые простудные заболевания, избытие в диете низкокалорийной, острой, жареной пищи, а также голодание или нерегулярное питание и др.

Конкретные медицинские мероприятия в отношении пациента будут зависеть от особенностей проявления патологии. Помимо предусмотренных терапевтических мероприятий должен проводиться тщательный анализ причин, вызвавших манифестацию заболевания, с целью их дальнейшего исключения. Очевидно, знание о наличии генетической предрасположенности к синдрому Жильбера, соблюдение профилактических мер и своевременная адекватная терапия могут существенно улучшить качество жизни большинства лиц, оказавшихся в группе риска.

Выводы. Популяционно-генетическое исследование маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* среди жителей Кемеровской области показало высокую час-

¹ О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них: Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1346н от 21 декабря 2012 г. [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255102/> (дата обращения: 14.02.2019).

тоту встречаемости мутантного генотипа *28/*28, ассоциированного с синдромом Жильбера (13,6 %). Очевидно, значительная часть населения включает потенциальных или уже выявленных больных СЖ. Это требует принятия мер по раннему выявлению лиц из группы генетического риска и применению в отношении их профилактических и терапевтических мероприятий.

Предложен алгоритм массового обследования на СЖ на донозологической стадии, в основу которого могут быть положены молекулярно-генетические технологии. В рамках развернутого медицинского обследования детей в возрасте 7 или 10 лет, предусмотренного действующими нормативными актами, предлагается проводить дополнительную генодиагностику мутаций *UGT1A1*. Для ее осуществления можно использовать лабораторное оборудование и тест-системы отечественного производства, которые позволяют в кратчайшие сроки провести массовое обследование детей.

Полученные результаты могут быть учтены врачами соответствующих медицинских направлений

для определения дальнейших мероприятий по профилактике и терапии синдрома Жильбера. Правильное определение или корректировка образа жизни, поведения, диеты позволит существенно улучшить качество жизни лиц с наследственной предрасположенностью к СЖ.

Предложенный алгоритм служит моделью трансляционной медицины в действии. Аналогичная схема может быть применена и в отношении других мультифакториальных заболеваний с изученной генетической компонентой и высокой наследственной детерминированностью. На основе подобных мероприятий, в идеале, должна быть сформирована система персонифицированной медицины, в фокусе которой находятся индивидуальные генетические и физиологические особенности пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Strassburg C.P. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome) // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2010. – Vol. 24. – P. 555–571.
2. Memon N. Inherited disorders of bilirubin clearance // Pediatr Res. – 2016. – Vol. 79, № 3. – P. 378–386.
3. Апостериорная ценность клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера у детей / И.Н. Захарова, М.И. Пыков, З.В. Калоева, Л.А. Катаева, С.В. Шишкина, И.В. Бережная [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 101–104.
4. Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 3. – С. 13–21.
5. Loci from a genome-wide analyses of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition / S. Buch, C. Schafmayer, H. Völzke, M. Seeger, J.F. Miquel, S.C. Sookoian [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, № 6. – P. 1942–1951.
6. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population / A. Tsezou, M. Tzetzis, E. Giannatou, I. Spanos, E. Roma, A. Fretzayas [et al.] // Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 143–146.
7. UGT1A1 promoter polymorphisms and the development of hyperbilirubinemia and gallbladder disease in children with sickle cell anemia / S.L. Carpenter, S. Lief, T.A. Howard, B. Eggleston, R.E. Ware // Am. J. Hematol. – 2008. – Vol. 83, № 10. – P. 800–803.
8. Early complication in sickle cell anemia children due to A (TA) nTAA polymorphism at the promoter of UGT1A1 gene / L. Chaouch, E. Talbi, I. Moumni, A.B. Chaabene, M. Kalai, D. Chaouachi [et al.] // Disease Markers. – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 67–72.
9. Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome / K. Matsui, Y. Maruo, H. Sato, Y. Takeuchi // BMC Gastroenterology. – 2010. – Vol. 10, № 57. DOI: 10.1186/1471-230X-10-57
10. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications / A. Premawardhena, C.A. Fisher, Y.T. Liu, I.C. Verma, S. De Silva, M. Arambepola [et al.] // Blood Cells, Molecules and Diseases. – 2003. – Vol. 31. – P. 98–101.
11. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels / A.D. Johnson, M. Kavousi, A.V. Smith, M.H. Chen, A. Dehghan, T. Aspelund [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2009. – Vol. 18, № 14. – P. 2700–2710.
12. Genome-wide association of serum bilirubin levels in Korean population / T. Kang, H. Kim, H. Ju, J. Kim, Y. Jeon, H. Lee [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2010. – Vol. 19, № 18. – P. 3672–3678.
13. UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms and total bilirubin levels in an ethnically diverse cohort of women / A.L. Hong, D. Huo, H.J. Kim, Q. Niu, D.L. Fackenthal, S.A. Cummings [et al.] // Drug. Metab. Dispos. – 2007. – Vol. 35, № 8. – P. 1254–1261.
14. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком / Н.Н. Тимошкина, О.А. Богомолова, И.А. Жушеленко, С.Н. Кабанов, Е.А. Калабанова, И.С. Миташок [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 49–56.
15. Association of polymorphisms in *SULT1A1* and *UGT1A1* genes with breast cancer risk and phenotypes in Russian women / E.G. Shatalova, V.I. Loginov, E.A. Braga, T.P. Kazubskaja, M.A. Sudomoina, R.L. Blanchard, O.O. Favorova // Mol. Biol. – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 228–234.
16. Genotype frequencies of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 promoter gene polymorphism in the population of healthy Croatian pre-schoolers / N. Marinkovic, D. Pasalic, B. Grskovic, G. Ferencak, L. Honović, A.S. Rukavina // Coll. Antropol. – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 725–729.

17. Contribution of the TATA-box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population / M.L. Biondi, O. Turri, D. Dilillo, G. Stival, E. Guagnellini // *Clinical Chemistry*. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 897–898.
18. Polymorphism in the promoter region of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase (Gilbert's syndrome) in healthy Dutch subjects / R.H. Te Morsche, P.L. Zusterzeel, M.T. Raijmakers, E.M. Roes, E.A. Steegers, W.H. Peters // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, № 3. – P. 765.
19. Distribución del genotipo A (TA) 7TAA asociado al síndrome de Gilbert en la población española / J.M.F. Salazara, Á.R. Sevilla, E. Del Río Conde, M.B. Bastús // *Med. Clin. (Barcelona)*. – 2000. – Vol. 115. – P. 540–541.
20. UGT1A1 and UGT1A9 functional variants, meat intake, and colon cancer, among Caucasians and African Americans / H. Girard, L.M. Butler, L. Villeneuve, R.C. Millikan, R. Sinha, R.S. Sandler, C. Guillemette // *Mutat. Res.* – 2008. – Vol. 644, № 1–2. – P. 56–63.
21. Ботвиньев О.К., Дубровина Г.М., Колотилина А.И. Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015. – № 3. – С. 104–107.
22. Генодиагностика мутаций UGT1A1 в практике современной медицины / А.Н. Волков, С.М. Хабиева, Е.Ю. Смирнова, А.Ю. Ларионов // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 186–192.

Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена UGT1A1 как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты // *Анализ риска здоровью*. – 2019. – № 2. – С. 123–129. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.14

UDC 616-079.3:616.36

DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.14.eng



UGT1A1 GENE MUTATION AS A MARKER INDICATING THERE IS A HIGH RISK OF GILBERT'S SYNDROME: THEORETICAL AND APPLIED ASPECTS

A.N. Volkov^{1,2}, E.V. Tsurkan²

¹Kemerovo State Medical University, 22A Voroshilova Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

²Kemerovo Regional Clinical Hospital, 22 Oktyabr'skii Avenue, Kemerovo, 650000, Russian Federation

Gilbert's syndrome is a widely spread multi-factor pathology which is to a great extent genetically determined. Its basic etiological factor is lower activity of a liver enzyme, UDP-glucuronosyltransferase A1, caused by mutations in UGT1A1 gene. Functional disorders in the liver cause dyspepsia and concurrent acute and chronic diseases in the digestive system. The research goal was to substantiate the necessity and possibility to conduct mass examinations of population with molecular and genetic analysis of UGT1A1 gene in order to reveal Gilbert's syndrome. The authors performed molecular and genetic examination of UGT1A1 gene rs8175347 marker in 132 people living in Kemerovo region (population sampling) as well as in 71 patients who were supposed to have Gilbert's syndrome (clinical sampling).

*Frequency of *28/*28 mutant genotype of UGT1A1 gene associated with Gilbert's syndrome amounted to 13.6 % in the population sampling and it is quite consistent with previously published data. Therefore, a considerable rate of population includes people with potential or already revealed Gilbert's syndrome. Age structure of patients in the clinical group with *28/*28 genotype revealed there was a wide spread of an age at which the diseases was first detected due to its apparent manifestation; age varied from 4 to 71 years with its modal value being equal to 15 years. Basing on the obtained data, it is suggested to implement mass examinations aimed at revealing Gilbert's syndrome at its prenosological stage; such examinations can be based on molecular-genetic technologies. When children aged 7-10 are comprehensively examined, they can also undergo genetic diagnostics aimed at revealing any mutations in UGT1A1 gene. Obtained genetic data can be taken into account by medical personnel with relevant medical specializations when they determine strategies aimed at preventing and curing Gilbert's syndrome.*

Key words: Gilbert's syndrome, UDP-glucuronosyltransferase A1, UGT1A1, rs8175347, mutations in a gene, genotype, molecular and genetic examination, genetic diagnostics.

© Volkov A.N., Tsurkan E.V., 2019

Alexey N. Volkov – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor (e-mail: volkov_alex@rambler.ru; tel.: +7(3842)734-856; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1169-715X>).

Elena V. Tsurkan – Biologist (e-mail: volkov_alex@rambler.ru; tel.: +7(3842)396-023; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6268-6242>).

References

1. Strassburg C.P. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010, vol. 24, pp. 555–571.
2. Memon N. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Research*, 2016, vol. 79, no. 3, pp. 378–386.
3. Zakharova I., Pykov M., Kaloeva Z., Kataeva L., Shishkina S., Berezhnaya I. [et al.]. Gilberts syndrome in children: contemporary diagnostic potentialities. *Pediatricheskaya farmakologiya*, 2011, vol. 8, no. 4, pp. 101–104 (in Russian).
4. Dubrovina G.M., Botvin'ev O.K., Kolotilina A.I. Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2014, no. 3, pp. 13–21 (in Russian).
5. Buch S., Schafmayer C., Völzke H., Seeger M., Miquel J.F., Sookoian S.C. [et al.]. Loci from a genome-wide analyses of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*, 2010, vol. 139, no. 6, pp. 1942–1951.
6. Tsezou A., Tzetis M., Giannatou E., Spanos I., Roma E., Fretzayas A. [et al.]. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2009, vol. 13, no. 1, pp. 143–146.
7. Carpenter S.L., Lieff S., Howard T.A., Eggleston B., Ware R.E. UGT1A1 promoter polymorphisms and the development of hyperbilirubinemia and gallbladder disease in children with sickle cell anemia. *American Journal of Hematology*, 2008, vol. 83, no. 10, pp. 800–803.
8. Chaouch L., Talbi E., Moumni I., Chaabene A.B., Kalai M., Chaouachi D. [et al.]. Early complication in sickle cell anemia children due to A(TA)nTAA polymorphism at the promoter of UGT1A1 gene. *Disease Markers*, 2013, vol. 35, no. 2, pp. 67–72.
9. Matsui K., Maruo Y., Sato H., Takeuchi Y. Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome. *BMC Gastroenterology*, 2010, vol. 10, no. 57. DOI: 10.1186/1471-230X-10-57
10. Premawardhena A., Fisher C.A., Liu Y.T., Verma I.C., De Silva S., Arambepola M. [et al.]. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 2003, vol. 31, pp. 98–101.
11. Johnson A.D., Kavousi M., Smith A.V., Chen M.H., Dehghan A., Aspelund T. [et al.]. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels. *Human Molecular Genetics*, 2009, vol. 18, no. 14, pp. 2700–2710.
12. Kang T., Kim H., Ju H., Kim J., Jeon Y., Lee H. [et al.]. Genome-wide association of serum bilirubin levels in Korean population. *Human Molecular Genetics*, 2010, vol. 19, no. 18, pp. 3672–3678.
13. Hong A.L., Huo D., Kim H.J., Niu Q., Fackenthal D.L., Cummings S.A. [et al.]. UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms and total bilirubin levels in an ethnically diverse cohort of women. *Drug Metabolism & Disposition*, 2007, vol. 35, no. 8, pp. 1254–1261.
14. Timoshkina N.N., Bogomolova O.A., Zhuzhelenko I.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A., Mitashok I.S. [et al.]. Study of polymorphisms of UGT1A1 and DPYD genes in chemotherapy for colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*, 2018, vol. 17, no. 6, pp. 49–56 (in Russian).
15. Shatalova E.G., Loginov V.I., Braga E.A., Kazubskaya T.P., Sudomoina M.A., Blanchard R.L., Favorova O.O. Association of polymorphisms in *SULT1A1* and *UGT1A1* genes with breast cancer risk and phenotypes in Russian women. *Mol. Biol.*, 2006, vol. 40, no. 2, pp. 228–234.
16. Marinkovic N., Pasalic D., Grskovic B., Ferencak G., Honović L., Rukavina A.S. Genotype frequencies of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 promoter gene polymorphism in the population of healthy Croatian pre-schoolers. *Collegium Anthropologicum*, 2008, vol. 32, no. 3, pp. 725–729.
17. Biondi M.L., Turri O., Dillillo D., Stival G., Guagnellini E. Contribution of the TATA-box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population. *Clinical Chemistry*, 1999, vol. 45, no. 6, pp. 897–898.
18. Te Morsche R.H., Zusterzeel P.L., Rajmakers M.T., Roes E.M., Steegers E.A., Peters W.H. Polymorphism in the promoter region of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase (Gilbert's syndrome) in healthy Dutch subjects. *Hepatology*, 2001, vol. 33, no. 3, pp. 765.
19. Salazara J.M.F., Sevilla Á.R., Del Río Conde E., Bastús M.B. Distribución del genotipo A(TA)7TAA asociado al síndrome de Gilbert en la población española. *Med. Clin. (Barcelona)*, 2000, vol. 115, pp. 540–541.
20. Girard H., Butler L.M., Villeneuve L., Millikan R.C., Sinha R., Sandler R.S., Guillemette C. UGT1A1 and UGT1A9 functional variants, meat intake, and colon cancer, among Caucasians and African Americans. *Mutation Research*, 2008, vol. 644, no. 1–2, pp. 56–63.
21. Botvinyev O.K., Dubrovina G.M., Kolotilina A.I. Pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome. *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat.*, 2015, no. 3, pp. 104–107 (in Russian).
22. Volkov A.N., Khabieva S.M., Smirnova E.Yu. The genetic diagnostics of mutations UGT1A1 in practice of modern medicine. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2018, vol. 63, no. 3, pp. 186–192.

Volkov A.N., Tsurkan E.V. UGT1A1 gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: theoretical and applied aspects. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 123–129. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.14.eng

Получена: 19.02.2019

Принята: 25.05.2019

Опубликована: 30.06.2019

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 613.63-632: 615.9-099: 612.017.3]: 661.17

DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.15

Читать
онлайн



ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСИ ХИМИЧЕСКИХ АЛЛЕРГЕНОВ

В.В. Шевляков, С.И. Сычик

Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

В оценке риска развития у работающих профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии и обосновании их рациональной профилактики актуальной проблемой является выяснение характера, особенностей и механизмов гипериммунного ответа при воздействии на организм смеси химических веществ с аллергическими и токсическими свойствами разной выраженности. В экспериментальных исследованиях изучены аллергические свойства 57 различных химических композиций и их отдельных компонентов на моделях внутрикожного введения в стандартных дозах в ухо морским свинкам-альбиносам или в основание хвоста белым мышам в смеси с полным адъювантом Фрейнда. Полученные результаты позволили заключить, что выраженность аллергенной активности смеси химических веществ определяется как степенью проявления аллергических свойств отдельных компонентов, так и характером аддитивности их иммуномодулирующих эффектов при комбинированном воздействии на организм. Данные эффекты закономерно зависят от сочетания в смеси аллергенов разной силы, их содержания и количественного соотношения, наличия в смеси веществ с неспецифическими адъювантными и токсическими свойствами. Причем комбинированное аллергическое действие смеси химических веществ, содержащей сильные и выраженные химические аллергены с их высоким содержанием, имеет характер усиления гиперергического иммунного ответа (потенцирование) между ними и на более слабые аллергенные компоненты. В реализации преимущественно потенцирующего комбинированного аллергического действия смеси химических веществ на организм задействованы одновременно взаимосвязанные механизмы специфической (отмена толерантности к эпитопам конъюгата и модифицированного белка-носителя, формирование перекрестно реагирующих антигенных детерминант и др.) и неспецифической иммуномодуляции (адъювантное, раздражающее и иммунотоксическое действие химических компонентов смеси).

Ключевые слова: смесь химических веществ, аллергены, аллергические заболевания, механизмы гипериммунного ответа, характер аллергических процессов в организме на воздействие смеси химических веществ, специфические и неспецифические иммунные механизмы, комбинированное действие.

Важной теоретической и практической проблемой в оценке риска развития у работающих профессиональных аллергических заболеваний (ПАЗ) химической этиологии, их профилактике и гигиеническом нормировании является выяснение характера, особенностей и механизмов гипериммунного ответа при воздействии на организм смеси химических веществ (СХВ) с аллергическими и токсическими свойствами разной выраженности. Несмотря на актуальность, за последние десятилетия данной проблеме уделялось крайне мало внимания (единичные публикации), вероятно, по причине высокой трудоемкости и материальной затратности экспериментальных исследований.

Известно, что при одновременном введении в организм двух и более различных полных или искусственных антигенов (Аг) иммуномодуляция эффектов между ними имеет внутримолекулярный или межмолекулярный конкурентный характер, что чаще приводит к подавлению иммунного ответа на один или несколько Аг при сохранении или угнетении ответа на доминантный Аг [1]. Химические вещества как гаптены приобретают свойства полных (комплексных) Аг только после конъюгации с аутобелковыми носителями, которые подвергаются модификации гаптенном, но в большей или меньшей степени сохраняют естественную толерантность [2]. Поэтому реализующие комбинированный аллерги-

© Шевляков В.В., Сычик С.И., 2019

Шевляков Виталий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии (e-mail: shev-vitaliy@mail.ru; тел.: +375 17 284 13 96, 8 (029) 180-50-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8226-9350>).

Сычик Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, директор (e-mail: svkasul@mail.ru; тел.: +375 17 284 03 87, 8 (029) 304-32-11; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

ческий эффект иммунные механизмы при одновременном воздействии на организм нескольких химических аллергенов (ХА) в составе СХВ в реальных условиях могут значительно отличаться от Аг. Это подтверждается многочисленными экспериментальными и клиническими данными в основном об усилении аллергизации организма при одновременном воздействии нескольких ХА. Однако до конца не ясно, какой формируется характер и тип гиперергического иммунного ответа в организме на воздействие СХВ в зависимости от комбинации химических веществ, различающихся по выраженности сенсибилизирующей активности, токсичности и по их содержанию в смеси, а также: какие возможные механизмы реализуют комбинированный эффект ХА в смеси.

Целью исследования являлось выявление в экспериментах характерных особенностей комбинированного действия на организм ХА в составе многокомпонентных композиций и теоретическое обоснование возможных иммунных механизмов его реализации.

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях унифицированными методами изучены раздражающие и аллергические свойства 57 СХВ разного состава и их отдельных компонентов¹. Воспроизведение сенсибилизации выполнено на моделях внутрикожного введения в ухо морским свинкам-альбиносам в стандартной дозе по 200 мкг СХВ и их отдельных компонентов или их внутрикожного введения в основание хвоста белым мышам в стандартной дозе по 100 мкг в смеси с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ). Определение характера и выраженности гиперергического иммунного ответа проведено с использованием комплекса алергодиагностических методов *in vivo* (провокационные прямые и перекрестные эпукутанные пробы, внутрикожные тесты опухания уха или лапы) и *in vitro* (реакции специфической дегрануляции тучных клеток, микропреципитации, бласттрансформации лимфоцитов и др.), отражающих индукцию в организме гиперчувствительности замедленного (ГЗТ) и немедленного (ГНТ) типов.

Оценку по четырем классам степени аллергенной активности и опасности изучаемых СХВ и их отдельных компонентов проводили по критериям выявляемости и выраженности ГЗТ по частоте положительного интегрального показателя провокационного внутрикожного теста в баллах у животных опытной группы (%), достоверности различий среднегрупповых величин интегрального показателя

теста в опытной и контрольной группах по критерию Стьюдента или Фишера, уровню значимости различий при $p < 0,05$ или $p < 0,01$ по критерию «Х» (Ван-дер-Вардена).

Результаты и их обсуждение. Аллергенную активность СХВ определяют в основном сильные или выраженные аллергенные компоненты, но при этом выраженность сенсибилизирующего эффекта на СХВ значимо выше, чем выявляемая интенсивность аллергических реакций на перекрестное тестирование опытных животных их отдельными аллергенными компонентами. Причем алергодиагностические реакции на эти компоненты определялись чаще на уровне или несколько ниже таковых при их изолированном введении животным, хотя стандартные сенсибилизирующие дозы в 10–100 раз выше их количественного содержания в сенсибилизирующих дозах СХВ. Следовательно, комбинированный эффект СХВ определяется не столько аддитивностью сенсибилизирующих эффектов отдельных компонентов, сколько их взаимомодулирующими взаимоотношениями в организме, которые имеют различный характер в зависимости от сенсибилизирующей способности и количественного содержания в СХВ. В подтверждение приведем отдельные результаты изучения замасливателей стекловолна (ЗС), содержащих компоненты с разной выраженностью аллергенной активности.

При комбинации в ЗС-78 в равном достаточно высоком количественном соотношении сильных аллергенных компонентов (1-й класс аллергенной активности) эпокисмолы ТЭГ-1 и дициандиамидаформальдегидуксусной (ДЦУ) смолы на последний компонент отмечалось угнетение иммунного ответа, особенно по ГЗТ, тогда как на ТЭГ-1 интенсивность провокационной кожной пробы (средний балл $1,7 \pm 0,36$) была даже несколько выше, чем при его изолированном введении животным (средний балл $1,5 \pm 0,4$ при дозе в 12,5 раза выше), с одновременным снижением гуморального гипериммунного ответа. Следовательно, ТЭГ-1 выступает в качестве доминантного подавляющего иммуномодулятора в отношении такого же сильного аллергена ДЦУ. Однако несколько более высокий уровень ГЗТ на целую композицию ЗС-78 (средний балл $2,0 \pm 0,36$) по сравнению с ведущими аллергенными компонентами свидетельствует о потенцирующем эффекте эпокисмолы в отношении других, более слабых аллергенных компонентов смеси (ДБС, АГМ-9 – 3-й класс аллергенной активности). Замена в ЗС-78к компо-

¹ Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению аллергенных свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: метод. указания № 1.1.11-12-5-2003 / В.В. Шевляков [и др.]; М-во здравоохран. Респ. Беларусь // Сбор. офиц. документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. В.П. Филонова, С.М. Соколова. – Минск: ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – Ч. 14: Промышленная токсикология. – С. 133–156.

нента ТЭГ-1 на несколько более слабый аллерген ТЭГ-10 (при том же содержании) сопровождалась снижением аллергенной активности композиции (средний балл $1,7 \pm 0,36$) по сравнению с ЗС-78, но характер иммуномодуляции компонентов сохранился: ведущий аллергенный компонент ТЭГ-10 доминантно угнетал преимущественно клеточный гипериммунный ответ на другой сильный аллерген ДЦУ при одновременном потенцировании сенсибилизирующих эффектов других компонентов.

Л.А. Дуева, В.Г. Чмут [3] при введении животным в больших дозах простой комбинации сильных химических аллергенов хлорида хрома и мочевиноформальдегидной смолы или эпоксидного компаунда (ЭД-20 + ДЭГ-1) в пропорциональных количествах также получили результаты взаимного усиления гипериммунного ответа, более значимого к хрому, то есть эффект потенцирования.

При снижении в СХВ содержания одного из сильных аллергенных компонентов доминирующим в подавлении аллергического эффекта другого становится тот, который превалирует в количественном выражении. Так, в ЗС-483 эпоксисты ЭД-5 угнетала гипериммунный ответ на компонент ДЭГ-1 (содержание в 2,5 раза ниже) в основном по ГЗТ, но не ГНТ, с одновременным усилением эффекта более слабых аллергенных компонентов (КЗОТ, ЭС-1), что не привело к существенному снижению аллергического эффекта цельной композиции.

Вместе с тем при низком содержании в композиции одного из сильных или выраженных химических аллергенов, например продукта ПР-4 в ЗС ТЗ (0,3 %) или ПР-3 в ЗС-76 (0,15 %), при наличии в СХВ других, более слабых аллергенных компонентов (3-го класса), но в превалирующих количествах (ПН-М смола в ЗС-ТЗ или политерпены в ЗС-76), наблюдали угнетение гипериммунного ответа преимущественно по ГНТ на ведущий аллергенный компонент ДЦУ-смола с одновременной высокой активацией аллергического эффекта на ПН-М-смолу и политерпены. Следствием же потенцирующей иммуномодуляции являлись высокие уровни алергизации животных на цельные композиции ЗС-ТЗ и ЗС-76. Аналогично более низкое содержание в смеси ведущего аллергенного компонента ДЦУ (0,5 %) и высокое содержание умеренного аллергена ПН-М смолы (4,0 %) сопровождалось взаимоусиливающейся иммуномодуляцией. Подобный эффект отмечен нами и при изучении ряда сложных пестицидных препаратов. Так, введение в состав пестицида 53–90 выраженного аллергена (2-й класс) тиурама Д (до 14 %) привело к возрастанию сенсибилизирующей активности другого выраженного аллергена тиабендазола (средний балл $0,8 \pm 0,27$, $p < 0,05$ к контролю) и в целом данной композиции (средний балл $1,4 \pm 0,28$, $p < 0,01$) по сравнению с пестицидом 48–90 (средний балл $0,9 \pm 0,24$, $p < 0,05$), хотя в последнем

содержание тиабендазола было в три раза выше, но средний балл кожной реакции на провокационную пробу у опытных животных был ниже ($0,6 \pm 0,13$, $p < 0,05$).

Несколько другой характер иммуномодуляции в СХВ отмечался при комбинации только одного сильного или выраженного химического аллергена с одним или несколькими химическими веществами умеренной или слабой аллергенной активности. Так, при достаточно высокой концентрации компонента ДЦУ (2,5 %) в ЗС ТЗ-1 и ТЗ-2 выраженность клеточного и гуморального гипериммунного ответа на него была снижена по сравнению с таковой в ЗС-ТЗ и ЗС-мТЗ, но на слабые аллергенные компоненты ОкаДА, стеарокс и оксален регистрировали значительное возрастание аллергического эффекта. А при уменьшении концентрации ДЦУ в 2–4 раза в ЗС-14 и ЗС-1к выраженность иммунного ответа на ведущий аллергенный компонент еще более снижалась, особенно в отношении ГНТ, тогда и на другие компоненты не определяли усиления алергодиагностических реакций. В результате этого уровни выявляемых ГЗТ на цельные композиции указанных ЗС были гораздо ниже, чем на другие ДЦУ-содержащие композиции.

Подобное взаимное ослабление гипериммунного ответа отмечалось при сочетании хлорида хрома с выраженными и умеренными аллергенами, например нафталин-формальдегидной смолой или дивинилстирольным латексом СКС-65, тогда как сочетание первого со слабым аллергеном (меланин-формальдегидной смолой) значительно усиливало иммунный ответ на полимер [3]. Схожие результаты потенцирующей иммуномодуляции сильного аллергена (толуиленидиизоцианат) в отношении одного или двух слабых сенсибилизаторов (диметилциклогексиламин и диметилэтанолламин) при комбинированном ингаляционном воздействии смеси даже на уровнях их Lim_{ch} получены Е.С. Смирновой, Г.В. Ломоновой [4], С.А. Ашировой и соавт. [5]. Также установлено усиление аллергического эффекта стирола сильным аллергеном формальдегидом или аналогично потенцирование аллергического действия слабого аллергена метилметакрилата сильным аллергеном акрилонитрилом при ингаляции бинарных смесей по сравнению с их изолированным воздействием на уровнях Lim_{ch} [6, 7].

В то же время между умеренно слабыми химическими аллергенами в СХВ иммуномодулирующие конкурентные взаимоотношения на моделях внутрикожной сенсибилизации в основном не определялись (аддитивное действие), независимо от их количественного содержания и соотношения в смеси, с соответствующей относительно слабой аллергенной активностью последних (например композиции ЗС-1, 4-88, 6, 25, Шл-1, 2).

С другой стороны, следует учитывать влияние на иммуномодулирующие взаимоотношения

эффектов аллергенов в СХВ компонентов, обладающих адъювантным действием и раздражающими свойствами. Действительно, при введении животным ЗС мПЭ и ТЗ-1, не содержащих минеральных масел, отмечалось не только снижение индукции гиперчувствительности на ведущий аллергенный компонент ДЦУ, но и менее выраженное потенцирование эффектов более слабых аллергенных компонентов, что сопровождалось существенным снижением аллергенной активности этих композиций.

Установлена и более высокая аллергенная активность тех СХВ, которые проявляют более выраженное раздражающее действие. Например, в ЗС-2 (средний балл местного кожного действия $3,3 \pm 0,27$) содержание ДЦУ одинаково с ЗС-1к (средний балл местного действия $1,3 \pm 0,27$), но уровни выявляемых реакций ГЗТ и особенно ГНТ на ДЦУ в первом выше в 2–5 раз, причем одновременно отмечалось четкое увеличение аллергических кожных тест-реакций и на другие компоненты (ДБС, АДЭ-3). Соответственно была выше и аллергенная активность ЗС-2 (средний балл тест-реакций $1,9 \pm 0,27$, $p < 0,01$ к контролю и ко второму опыту), чем ЗС-1к (средний балл $0,75 \pm 0,27$, $p < 0,05$ к контролю).

Следовательно, аллергенная активность СХВ определяется иммуномодулирующими взаимоотношениями между ними, которые на химические аллергены могут иметь конкурентный (подавляющий), независимый или, гораздо чаще, потенцирующий характер гипериммунного ответа. Причем выраженность и преимущественный тип иммуномодуляции химических веществ зависят в основном от сочетания аллергенов разной силы, их количественного содержания и соотношения, наличия в композиции веществ с неспецифическими свойствами, влияющими на иммунные процессы.

Соответственно характер и механизмы иммуномодуляции, реализующие аллергические реакции в организме при воздействии комбинации химических веществ с разной выраженностью токсического, раздражающего, аллергического действия, будут отличаться от конкуренции смеси полных или искусственных Аг. И если на последние механизм конкурентного подавления в основном специфичен и подобен индукции иммунологической толерантности [1, 8], то на компоненты СХВ иммуномодуляция осуществляется несколькими взаимосвязанными и взаимообусловленными специфическими и неспецифическими механизмами.

В данном случае специфические механизмы потенцирования иммунного ответа весьма схожи со срывом иммунологической толерантности [1, 2, 9, 10]. И вот почему. Во-первых, одновременное введение гаптенов с разными функционально активными группировками обуславливает их конъюгацию с разными аутобелковыми носителями, а поскольку

Т-лимфоциты-хелперы обладают специфическими рецепторами к несущей части Аг, то есть относятся к разным клонам, то и конкуренции между комплексными Аг не будет [2, 10, 11].

Во-вторых, состояние толерантности, а следовательно, конкурентное подавление гипериммунных эффектов, легко снимается при иммунизации перекрестно реагирующими Аг [8]. Так, в опытах обнаружено, что иммунизация организма бычьим сывороточным альбумином (БСА) с присоединенными двумя различными группировками (ацетил и пикрил или арсенилат и сульфанилат) отменяет толерантность к конъюгату БСА с одним из этих гаптенов. Причем чем выше была степень замещения гаптенном, тем эффективнее был данный конъюгат в качестве агента, отменяющего ареактивность к белку-носителю [12]. А при отмене толерантности образуются антитела и сенсibilизированные лимфоциты к новым эпитопам конъюгата и к эпитопам модифицированного белка-носителя и исходного аутобелка, к которому существовала толерантность [2, 11].

Следует учитывать и тот факт, что иммунодоминанты гаптенов специфичны, но значительная часть доминантов лиганда, образованной модифицированным аутоносителем, особенно при одинаковых или близких активных химических группировках гаптенов, обладает относительной специфичностью [2]. Перекрестно реагирующие антигенные детерминанты стимулируют активированные Т-лимфоциты-хелперы ($CD4^+CD28^+$), которые за счет специфических и неспецифических хелперных факторов активируют В-лимфоциты, макрофаги и эффекторные Т-лимфоциты, что сопровождается усилением антительного и/или клеточного гипериммунного ответа на комбинацию гаптенов [2, 13–15]. Поэтому, чем сильнее гаптены будут модифицировать белковую матрицу (то есть обладать высокой сенсibilизирующей способностью) и чем выше их доза, тем более выраженным будет нарушение балансного механизма иммунного регулирования с преобладанием процессов усиления ГНТ, и, наоборот, слабые химические аллергены, к аутобелкам-носителям которых сохранена толерантность, при совместном действии не будут вызывать усиления гипериммунного ответа.

Действительно, в экспериментах с СХВ отмечено, что чем выше в смеси содержание сильных аллергенов, тем более выражен потенцирующий эффект, особенно в отношении усиления ГНТ. При относительно невысоком содержании в комбинации выраженных аллергенов один из них доминирующе подавляет преимущественно ГЗТ, но не ГНТ, на более слабый или содержащийся в меньшем количестве. Одновременно отмечается активация других, менее активных аллергенов, также в основном по ГНТ. Содержание в композиции одного или нескольких даже сильных химических аллергенов, но в низких количествах, не приводит к потенцирующей иммуномо-

дуляции, что подтверждается и данными Л.А. Дуевой и соавт. [16] по изучению комбинированных ветеринарных медикаментозных препаратов.

В то же время высока роль в потенцировании аллергических эффектов СХВ неспецифических факторов. Исследованиями показано, что вещества с раздражающим или адьювантным действием, стимулируя макрофагальную систему с соответствующей активацией кооперации иммунокомпетентных клеток и неспецифической цитокинной регулирующей сети, приводят к возрастанию гуморального и клеточного иммунного ответа на химические аллергены. Следует учитывать и тот факт, что в состав многих химических промышленных композиций (замасливатели, смазочно-охлаждающие жидкости, синтетические моющие средства и др.) входят эмульгирующие и антистатические препараты, в качестве которых в основном используют синтетические ПАВ. Известно, что многие ПАВ не только обладают раздражающими, аллергенными и аутоаллергенными свойствами, но и способствуют проникновению в организм через барьерные оболочки (кожа и слизистая) других химических веществ [17, 18]. К тому же в последнее время доказано, что катионные, неионогенные и в особенности поликатионные ПАВ обладают выраженным дозозависимым активирующим иммуномодулирующим действием за счет активации макрофагов, усиления миграции и кооперации Т- и В-клеток со значимой стимуляцией антителогенеза [1, 19].

Вполне уместно упомянуть участие в процессе потенцирующей иммуномодуляции гаптенов механизма нарушения процессов когнатного распознавания и идиопатического регулирования иммунного ответа вследствие иммунотоксического действия химических веществ на особо чувствительные к нарушению метаболизма иммунокомпетентные клетки, прежде всего на пролиферирующие цитотоксические супрессорные Т-клетки ($CD3^+CD8^+$). А дефицит активированных $CD8^+CD28^+$ лимфоцитов приводит к срыву толерантности и сопровождается поликлональной активацией В-лимфоцитов и селекцией активированных клонов эффекторных Т-лимфоцитов [1, 20, 21].

Таким образом, в реализации аллергического действия СХВ, содержащей компоненты с разной степенью проявления токсических, раздражающих и аллергенных свойств, задействованы одновременно многие взаимосвязанные механизмы специфической (отмена толерантности к эпитопам конъюгата и модифицированного белка-носителя, формирование перекрестно реагирующих антигенных детерминант и др.) и неспецифической иммуномодуляции (адьювантное, раздражающее и иммунотоксическое действие на иммунокомпетентные клетки), обуславливающие выраженность и преимущественный тип ги-

перергического иммунного ответа на СХВ, следовательно, и возможную форму и характер клиники ПАЗ.

Выводы. Результаты анализа выполненных экспериментальных исследований позволяют заключить следующие обобщения:

1. Выраженность аллергенной активности СХВ определяется не только степенью проявления аллергических свойств отдельных компонентов, но и иммуномодулирующими взаимоотношениями между ними, которые могут иметь аддитивный или, чаще, потенцирующий характер на формирование гиперергического иммунного ответа.

2. Характер и преимущественный тип эффектов иммуномодуляции компонентов в СХВ закономерно зависят от сочетания аллергенов разной силы, их содержания и количественного соотношения, наличия в композиции веществ с неспецифическими адьювантными, раздражающими и иммунотоксическими свойствами:

- при сочетании в смеси нескольких сильных химических аллергенов с их высоким содержанием модуляция имеет характер усиления иммунного ответа между ними и на более слабые аллергенные компоненты;

- при комбинации в СХВ сильных и выраженных химических аллергенов более сильный или превалирующий в количественном отношении доминантно подавляет преимущественно ГЗТ другого, с одновременным потенцированием иммунного ответа в основном по ГНТ на другие, более слабые аллергенные компоненты, особенно при их высоком содержании в смеси;

- при низком содержании в композиции даже сильного химического аллергена или при сочетании в смеси только умеренно слабых аллергенных компонентов отмечается аддитивный характер гипериммунного ответа;

- сочетание в композиции химических аллергенов с компонентами, обладающими адьювантными (масла, ПАВ, полиэлектролиты) и/или раздражающими свойствами, сопровождается значительным усилением иммунного ответа преимущественно по гуморальному типу гиперчувствительности.

3. Преимущественно потенцирующий эффект комбинированного действия смеси химических аллергенов обусловлен несколькими взаимосвязанными механизмами специфической и неспецифической иммуномодуляции, что следует учитывать при разработке способов коррекции и снижения аллергенной активности СХВ, их гигиеническом регламентировании, в оценке риска формирования у работающих ПАЗ и их профилактики.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 416 с.
2. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. – М.: Медицина, 1978. – 270 с.
3. Дуева Л.А., Чмут В.Г. К вопросу об иммунологической конкуренции химических аллергенов различной природы // Современные проблемы гигиены труда и профпатологии в машиностроении и химической промышленности: тез. докл. респ. конф., 24–26 мая 1983 г. – Харьков, 1983. – С. 103–104.
4. Смирнова Е.С., Ломонова Г.В. Комбинированное действие на организм химических факторов производств полиуретанов // Гигиена и охрана окружающей среды в химической промышленности: сб. науч. тр. – М., 1987. – С. 89–92.
5. Оздоровление условий труда работающих в современных производствах пенополиуретанов / С.А. Аширова, Э.А. Покровская, В.А. Антонощенко, В.Б. Трифонов // Гигиена труда и охрана окружающей среды в химической промышленности: сб. науч. тр. – М., 1987. – С. 19–23.
6. Богданов Р.В., Соболев Ю.А., Эрм Г.И. Аллергенные и иммунотоксические свойства смеси формальдегида и стирола // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр.: в 2 т. / под ред. С.И. Сычика [и др.]. – Минск: Научно-практический центр гигиены, 2016. – Т. 2. – С. 197–200.
7. Василькевич В.М., Эрм Г.И., Соболев Ю.А. Особенности иммунотоксического и аллергенного действия стирола, метилметакрилата и акрилонитрила при их изолированном и комбинированном поступлении в организм // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр.: в 2 т. / под ред. С.И. Сычика [и др.]. – Минск: Научно-практический центр гигиены, 2015. – Т. 2. – С. 75–79.
8. Сискин Г.У. Иммунологическая толерантность // Иммунология: в 3 т. / пер. с англ. под ред. У. Пола. – М.: Мир, 1988. – Т. 2. – С. 362–395.
9. Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А. Иммунологическая толерантность. – М.: Медицина, 1978. – 311 с.
10. Phipps R.P., Roper R.L., Stein S.H. Regulation of B-cell tolerance and triggering by macrophages and lymphoid dendritic cell // Immunological Reviews. – 1990. – № 117. – P. 135–158.
11. Schechter J. Antigenic competition between polypeptidic determinants in normal and tolerant rabbits // The Journal of Experimental Medicine. – 1968. – Vol. 127. – P. 237–250.
12. Weigle W.O., Dixon F.J. Immunologic unresponsiveness to protein antigens in mechanisms of hypersensitivity / by ed. J.H. Schaffer, G.A. LoGrippe, M.W. Chase. – Boston: Little, Brown & Company, 1973. – 529 p.
13. Грин М., Шаттен С., Бромберг Д.С. Реакция гиперчувствительности замедленного типа // Иммунология: в 3 т. / пер. с англ. под ред. У. Пола. – М.: Мир, 1989. – Т. 3. – С. 152–169.
14. Herzenberg L.A., Tokuhisa T., Parks D.R. Epitope-specific regulation. III. A bistable, Ig-restricted regulatory mechanism central to immunologic memory // The Journal of Experimental Medicine. – 1981. – Vol. 155. – P. 1741–1780.
15. Weiss S., Dennert G. T cells lines active in the delayed-type hypersensitivity reaction (DTH) // The Journal of Immunology. – 1981. – Vol. 126. – P. 2031–2035.
16. Дуева Л.А., Хилько Т.Ф., Калинина Л.И. К методологии гигиенического нормирования аллергенных смесей постоянного состава (на модели комбинированных ветеринарных препаратов) // Гигиена труда. – 1990. – № 8. – С. 25–27.
17. Nickel penetration through skin. Particle probe analysis / B. Forsling, M. Lindberg, A. Emilson [et al.] // 12th Int. Congr. 12 ICXOM. – Krakow, 1990. – Vol. 2. – P. 587–591.
18. Schallreuter K.V., Wood J.M. The allergenicity of complex cation // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1986. – № 1. – P. 221–227.
19. Влияние ПАВ с антистатическими свойствами на некоторые показатели иммунитета / К.У. Касенков, С.Т. Шумбалова, Е.Ж. Мусабаев, Ж.С. Сундетов // Гигиена труда. – 1990. – № 12. – С. 14–16.
20. Basic and clinical immunology / H. Fundenberg, D. Stites, J. Caldwell, J. Wells eds. – Lange Medical Publications, 1980. – 782 p.
21. Enhancement of delayed hypersensitivity reaction with varieties of anticancer drugs. A common biological phenomenon / M. Goto, A. Mitsuoka, M. Sugiyama, M. Kitano // J. Exp. Med. – 1981. – Vol. 154. – P. 204–209.

Шевляков В.В., Сычик С.И. Особенности комбинированного действия смеси химических аллергенов // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 130–137. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.15

PECULIARITIES RELATED TO COMBINED EFFECTS PRODUCED BY CHEMICAL ALLERGENS MIXTURE

V.V. Shevlaykov, S.I. Sychyk

Scientific-Practical Hygiene Center, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Belarus

Workers employed at chemical productions run risks of occupational allergic diseases with chemical etiology. These risks should be assessed and relevant prevention activities are to be substantiated; in this respect it is vital to reveal essence, peculiarities, and mechanisms of hyperimmune response when a body is exposed to a mixture of chemicals with various allergenic and toxic properties. We performed a series of experiments to examine allergenic properties of 57 various chemical mixtures and their separate components; the experiments involved modeling of intradermal introduction in standard doses into albino guinea pigs (ears) or into white mice (bases of tails), the substances were mixed with complete Freund's adjuvant. The obtained results allowed to reveal that intensity of allergenic activity shown by chemical mixtures was determined both by intensity of allergenic properties possessed by specific components in a mixture and by additivity of their immunomodulating effects under combined exposure. These effects naturally depend on a combination of various allergens in a mixture, their contents and quantitative ratios, as well as occurrence of substances with non-specific adjuvant and toxic properties in a mixture. And combined allergenic effects produced by a mixture of chemicals that contains strong chemical allergens in high quantities tend to enhance hyperergic immune response (potentiating) to weaker allergenic components. Predominantly potentiating combined allergenic effects produced by a mixture of chemicals on a body occur due to interrelated mechanisms of specific (elimination of tolerance to conjugate epitopes and modified carrier protein, occurrence of cross-reactive antigen determinants etc.) and non-specific immune modulation (adjuvant, irritating, and immune-toxic effects produced by chemical components in a mixture).

Key words: a mixture of chemicals, allergens, allergic disease, hyperimmune response mechanisms, essence of allergic processes occurring in a body as a response to exposure to a mixture of chemicals, specific and non-specific immune mechanisms of combined effects produced by chemical allergens.

References

1. Petrov R.V. Immunology. Moscow, Meditsina Publ., 1987, 416 p. (in Russian).
2. Alekseeva O.G., Dueva L.A. Allergiya k promyshlennym khimicheskim soedineniyam [Allergy to industrial chemicals]. Moscow, Meditsina Publ., 1978, 270 p. (in Russian).
3. Dueva L.A., Chmut V.G. K voprosu ob immunologicheskoi konkurentsii khimicheskikh allergenov razlichnoi prirody [On immunologic competition by chemical allergens of various nature]. *Sovremennyye problemy gigieny truda i profpatologii v mashinostroenii i khimicheskoi promyshlennosti: tez. dokl. resp. konf. Khar'kov*, 1983, pp. 103–104 (in Russian).
4. Smirnova Ye.S., Lomonova G.V. Kombinirovannoe deistvie na organizm khimicheskikh faktorov proizvodstv poliuretanov [Combined effects on a body produced by chemicals factors in polyurethane production]. *Gigiena i okhrana okruzhayushchei sredy v khimicheskoi promyshlennosti: sbornik nauchnykh trudov*. Moscow, 1987, pp. 89–92 (in Russian).
5. Ashirova S.A., Pokrovskaya E.A., Antonyuzhenko V.A., Trifonov V.B. Ozdorovlenie uslovii truda rabotayushchikh v sovremennykh proizvodstvakh penopoliuretanov [Creating healthier working conditions for people employed at contemporary foamed polyurethane productions]. *Gigiena truda i okhrana okruzhayushchei sredy v khimicheskoi promyshlennosti: sbornik nauchnykh trudov*. Moscow, 1987, pp. 19–23 (in Russian).
6. Bogdanov R.V., Sobol' Yu.A., Erm G.I. Allergennyye i immunotoksicheskie svoystva smesi formal'degida i stirola [Allergenic and immune-toxic properties of formaldehyde and styrene mixture]. *Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda*. In: S.I. Sychik ed. Minsk, RNMB Publ., 2016, no. 2, pp. 197–200.
7. Vasil'kevich V.M., Erm G.I., Sobol' Yu.A. Osobennosti immunotoksicheskogo i allergennogo deistviya stirola, metilmetakrilata i akrilonitrila pri ikh izolirovannom i kombinirovannom postuplenii v organism [Peculiarities of immune-toxic and allergenic effects produced by styrene, methilmethacrylate, and acrylonitrile under their separate and combined introduction into a body]. *Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda*. In: S.I. Sychik ed. Minsk, 2015, vol. 2, pp. 75–79.
8. Siskind G.U. Immunologicheskaya tolerantnost' [Immunologic tolerance]. *Immunology*. 2-nd edition; In: U. Pol ed. Moscow, Mir Publ., 1988, pp. 362–395 (in Russian).

© Shevlaykov V.V., Sychyk S.I., 2019

Vitalii V. Shevlaykov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Industrial Toxicology Laboratory (e-mail: shev-vitaliy@mail.ru; tel.: +375 17 284 13 96, +7 (029) 180-50-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8226-9350>).

Sergei I. Sychik – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director (e-mail: svkasul@mail.ru; tel.: +375 17 284 03 87, +7 (029) 304-32-11; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

9. Fontalin L.N., Pevnitskii L.A. Immunologicheskaya tolerantnost' [Immunologic tolerance]. Moscow, Meditsina Publ., 1978, 311 p. (in Russian).
10. Phipps R.P., Roper R.L., Stein S.N. Regulation of B cell tolerance and triggering by macrophages and lymphoid dendritic cell. *Immunological Reviews* 1990, no. 117, pp. 135–158.
11. Schechter J. Antigenic competition between polypeptidil determinants in normal and tolerant rabbits. *The Journal of Experimental Medicine*, 1968, vol. 127, pp. 237–250.
12. Weigle W.O., Dixon F.J. Mechanisms of Hypersensitivity. Little-Brown, Boston Publ., 1973, 529 p.
13. Grin M., Shatten S., Bromberg D.S. Hypersensitivity reaction of delayed type. *Immunology*. 3-rd edition; In: U. Pol ed. Moscow, Mir Publ., 1989, pp. 152–169 (in Russian).
14. Herzenberg L.A., Tokuhisa T., Parks D.R. Epitope-specific regulation. III. A bistable, Ig-restricted regulatory mechanisms central to immunologic memory. *The Journal of Experimental Medicine*, 1981, vol. 155, pp. 1741–1780.
15. Weiss S., Dennert G. T cells lines active in the delayed-type hypersensitivity reaction (DTH). *The Journal of Immunology*, 1981, vol. 126, pp. 2031–2035.
16. Dueva L.A., Khil'ko T.F., Kalinina L.I. K metodologii gigienicheskogo normirovaniya allergennykh smesei postoyannogo sostava (na modeli kombinirovannykh veterinarnykh preparatov) [On methodology for fixing hygienic standards for allergenic mixtures with constant structure (applying a model of combined veterinary preparations)]. *Gigiena truda*, 1990, no. 8, pp. 25–27 (in Russian).
17. Forsling B., Lindberg M., Emilson A. [et al.]. Nickel penetration through skin. Particle probe analyses. *12th International Congress, 12 ICXOM*. Krakow, 1990, vol. 2, pp. 587–591.
18. Schallreuter K.V., Wood J.M. The allergenicity of complex cation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1986, no. 1, pp. 221–227.
19. Kasenkov K.U., Shumbalova S.T., Musabayev Ye.ZH., Sundetov ZH.S. Vliyanie PAV s antistaticheskimi svoistvami na nekotorye pokazateli immuniteta [The influence of surfactants with antistatic properties on certain immunity indices]. *Gigiena truda*, 1990, no. 12, pp. 14–16 (in Russian).
20. Fundenberg H., Stites D., Caldwell J., Wells J. Basic and clinical immunology. Los Altos, LMP, 1980, 782 p.
21. Goto M., Mitsuoka A., Sugiyama M., Kitano M. Enhancement of delayed hypersensitivity reaction with varieties of anti-cancer drugs. A common biological phenomenon. *The Journal of Experimental Medicine*, 1981, vol. 154, pp. 204–209.

Shevlaykov V.V., Sychyk S.I. Peculiarities related to combined effects produced by chemical allergens mixture. Health Risk Analysis, 2019, no. 2, pp. 130–137. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.15.eng

Получена: 10.10.2018

Принята: 14.06.2019

Опубликована: 30.06.2019

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЗАДАЧАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.348-002.44-036.17-079.3: 575.174.015.3
DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16



Читать
онлайн

ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА

Ю.И. Третьякова¹, А.П. Щекотова¹, И.А. Булатова¹, А.В. Кривцов²

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

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

Цель исследования заключалась в оценке функциональной значимости полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) в регионе -308G/A (rs1800629) в прогрессировании язвенного колита.

Обследованы 70 больных язвенным колитом в период активной фазы заболевания и 50 здоровых доноров. Исследовали концентрацию TNF-α в сыворотке крови и полиморфизм гена TNF-α в регионе -308G/A.

Установлено, что уровень TNF-α у больных язвенным колитом с тяжелым течением и высокой эндоскопической активностью достоверно превышал значения, полученные у лиц с низкой степенью эндоскопической активности и атакой легкой и средней степени тяжести. Это позволяет использовать данные тесты в качестве дополнительных неинвазивных маркеров для оценки степени выраженности поражения слизистой толстой кишки при язвенном колите. Оценка встречаемости аллельных вариаций гена TNF-α-308G/A (rs1800629) показала, что неблагоприятная гомозигота AA значимо чаще обнаруживается среди пациентов с ЯК, чем в популяции доноров. Кроме того, при разной эндоскопической активности ЯК мажорный аллель G и аллельная пара GG значимо чаще обнаруживались в группе пациентов с легкой и среднетяжелой атакой и 1–2-й степенью эндоскопической активности, чем в группе с 3–4-й степенью и тяжелой атакой язвенного колита ($\chi^2=14,19$; $p=0,000$). Установлены мутантный аллель A и неблагоприятная гомозигота AA, ассоциированные с тяжелым прогрессирующим течением язвенного колита. Наличие мутантного аллеля в пять раз повышает тяжелое течение болезни (OR 5,03; ДИ12,07–12,21) для пациента.

Таким образом, риск развития неблагоприятного течения ЯК, склонного к частым рецидивам и прогрессированию, ассоциирован с носительством аллеля A гена TNF-α в регионе -308G/A, что должно учитываться при прогнозировании характера течения заболевания и выборе стратегии лечения.

Ключевые слова: поражения слизистой толстой кишки, язвенный колит, фактор некроза опухоли альфа, полиморфизм гена, оценка встречаемости вариаций гена, TNF-α, степень тяжести атаки, эндоскопическая активность.

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки, обычно без гранулем при биопсии [1, 2]. Актуальность проблемы диагностики, лечения и профилактики ЯК на сегодня не подлежит сомнению. Это подтверждается отсутствием полных данных об этиологии болезни, ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного

возраста, рецидивирующим течением, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии и неблагоприятным медико-социальным прогнозом [3–5].

Одним из ведущих механизмов в развитии и прогрессировании ЯК является иммуновоспалительный процесс с дисбалансом цитокинов [6, 7]. Фактор нек-

© Третьякова Ю.И., Щекотова А.П., Булатова И.А., Кривцов А.В., 2019

Третьякова Юлия Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии (e-mail: tretayakovay@gmail.com; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7411-6204>).

Щекотова Алевтина Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики (e-mail: al_shchekotova@mail.ru; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0298-2928>).

Булатова Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики (e-mail: bula.1977@mail.ru; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>).

Кривцов Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуногенетики (e-mail: krivtsov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-86-99; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>).

роза опухоли альфа (TNF- α) – самый мощный провоспалительный цитокин, который участвует в патогенезе ЯК [8]. Он продуцируется макрофагами в толстой кишке и может непосредственно повреждать ее слизистый барьер, вызывая воспалительные изменения [9, 10]. Одним из самых мощных индукторов TNF- α считают бактериальные липополисахариды, которые при ЯК находятся в просвете толстой кишки в большом количестве. Проведенные исследования показали, что у 77,8 % больных ЯК в период обострения в слизистой оболочке толстой кишки уровень TNF- α повышается [11].

ЯК относится к болезням с генетически гетерогенной комплексной предрасположенностью [12]. В последние годы выполнено большое число работ, выявивших ассоциации между вариантами аллелей генов регуляторных молекул воспаления, характером продукции соответствующих белков и предрасположенностью к тем или иным заболеваниям. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее протекания, с другой стороны, подобрать специфическую терапию для конкретного пациента [13]. Активно ведется поиск генов предрасположенности к ЯК [14]. При исследовании полиморфизма гена *TNF- α* у пациентов с ЯК в сравнении со здоровыми лицами самые высокие статистически значимые изменения наблюдались в положении -308 G/A [15, 16]. По данным F. Wang et al. [17] статистически значимых различий в частоте аллельных вариаций гена *TNF- α* -308 G/A между больными ЯК и здоровыми не было обнаружено ни у европейцев, ни у азиатов. Однако было выявлено превалирование генотипа GA и GA + AA над GG у азиатов. По другим данным частота генотипов и аллелей A и G гена *TNF- α* (-G308A) в группе пациентов с ЯК не отличалась от популяционной [18, 19].

Таким образом, данные литературы, оценивающие вклад полиморфизма гена *TNF- α* -308 G/A в прогрессирование иммунного воспаления в толстой кишке при ЯК, противоречивы. Недостаточно сведений о взаимосвязи полиморфизма данного гена со степенью тяжести атаки ЯК и эндоскопическими изменениями, что определило направленность нашего исследования.

Цель исследования – оценить функциональную значимость полиморфизма гена *TNF- α* в регионе -308G/A (rs1800629) в прогрессировании ЯК (на примере больных в Пермском крае).

Материалы и методы. Обследовано 70 больных ЯК в фазе активного воспаления. Средний возраст составил $36,21 \pm 11,69$ г., 34 мужчины и 36 женщин (48 и 52 % соответственно). Продолжительность заболевания в среднем составила $7,24 \pm 6,56$ г. Пациенты обследованы на базе отделений гастроэнтерологии и хирургии клинической медико-санитар-

ной части № 1, городской клинической больницы № 2 (г. Пермь). Диагноз ЯК устанавливали на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ЯК [1]. Оценивали степень эндоскопической активности (ЭА) и индексы клинической и эндоскопической активности (ИКА и ИЭА). Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых лиц, группа была сопоставима по возрасту и полу с последующей группой.

Концентрацию TNF- α в сыворотке крови обследуемых лиц измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием одноименных наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и регистрации результатов на фотометре Stat-Fax 2100 (США). Для выявления однонуклеотидных полиморфизмов гена *TNF- α* в регионе -308G/A у пациентов с ЯК и здоровых доноров методом ПЦР-РВ суммарную ДНК выделяли из образцов цельной венозной крови, предварительно стабилизированной этилендиаминтетрауксусной кислотой, используя набор «ДНК-Сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва). Исследование полиморфизма -308G/A гена *TNF- α* проводили на амплификаторе Real-time CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) с использованием аллель-специфической ПЦР «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», г. Москва) и детекцией продуктов в режиме реального времени.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft). Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (*Me*) и 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Количественную оценку линейной связи выполняли с использованием коэффициента корреляции по Спирмену (*r*). Для описания соотношения частот генотипов и аллелей исследуемых генов использовали метод χ^2 . Отношение шансов (*OR*) определяли как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Определение зависимости между изучаемыми качественными признаками осуществляли по таблице сопряженности (кросстабуляции)¹. Сила связи признаков измерялась коэффициентом сопряженности (информативности) Пирсона (*K_p*). Различия между выборками считали достоверными при значении для $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выявлено значимое повышение концентрации фактора TNF- α в сыворотке крови у пациентов с ЯК в активную стадию заболевания по сравнению с практически здоровыми лицами (3,38 (0,85–4,90) и 0,00 (0,00–0,00) пг/мл соответственно; $p = 0,02$), что согласуется с литературными данными [6, 9, 11]. У 86,2 % (62 че-

¹ Шелудько В.С., Подлужная М.Я. Теоретические основы медицинской статистики: метод. рекомендации. – Пермь, 2001. – 36 с.

ловека) был повышен средний показатель данного фактора по сравнению с референсными значениями. Таким образом, у большей части больных ЯК в период атаки заболевания содержание провоспалительного цитокина TNF- α в сыворотке крови в несколько раз превышало референсные значения, что подтверждает наличие при данной нозологии выраженного иммуновоспалительного компонента.

При корреляционном анализе выявлена значимая высокая прямая взаимосвязь между уровнем TNF- α в сыворотке крови и степенью тяжести атаки ЯК ($r = 0,77$; $p = 0,000$), ИКА ($r = 0,4$; $p = 0,04$), ИЭА ($r = 0,31$; $p = 0,01$) и протяженностью эрозивно-язвенного процесса в толстой кишке ($r = 0,3$; $p = 0,04$). То есть TNF- α адекватно оценивает степень и распространенность воспаления в толстой кишке. Оценка сывороточного уровня TNF- α может быть использована для стратификации тяжести атаки ЯК, определения степеней эндоскопической активности и обсуждения вопросов коррекции терапии, что подтверждает данные некоторых исследователей [8, 10, 11].

При изучении распространенности генотипов и аллелей полиморфизма гена *TNF- α* в позиции rs1800629 у пациентов с ЯК и здоровых лиц в Пермском крае преобладал генотип GG (рис. 1).

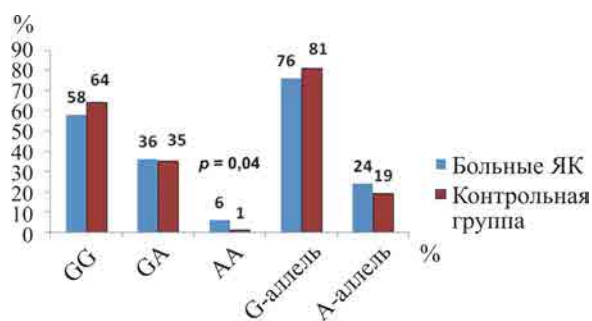


Рис. 1. Частота обнаружения аллельных вариантов гена *TNF- α* -308G/A (rs1800629) в анализируемых когортах здоровых и больных ЯК. По оси ординат: количество больных, выраженное в процентах. По оси абсцисс: генотипы и аллели гена *TNF- α* (rs1800629)

Не было отмечено достоверных различий в частоте встречаемости протективного аллеля G (76,43 и 81,48 % соответственно; $\chi^2 = 1,16$; $p = 0,28$; $OR = 0,74$) и минорного аллеля A (23,57 и 18,52 % соответственно; $\chi^2 = 1,16$; $p = 0,28$; $OR = 1,36$) гена *TNF- α* в регионе -308G/A в исследуемых группах, что согласуется с данными других исследователей [17, 18]. Однако неблагоприятная гомозигота AA значительно чаще обнаруживалась у пациентов с ЯК, чем в популяции доноров (5,71 и 1,23 % соответственно; $\chi^2 = 2,35$; $p = 0,04$; $OR = 4,85$) (см. рис. 1). Таким образом, носительство гомозиготы AA гена *TNF- α* (rs1800629) может рассматриваться как маркер генетической предрасположенности к ЯК.

Для сравнительного анализа уровня фактора TNF- α и для оценки функциональной значимости полиморфизма гена *TNF- α* в регионе -308G/A в прогрессировании ЯК больные были разделены на две подгруппы с учетом степени тяжести атаки (СТА) и степени ЭА по данным ректороманоскопии (РРС) и фиброколоноскопии (КФС). В I подгруппу ($n = 37$) были включены пациенты с ЯК с легкой и среднетяжелой атакой с редкими рецидивами заболевания и 1–2-й степенью ЭА. Во II подгруппу ($n = 33$) вошли больные с тяжелым непрерывным и часто рецидивирующим течением ЯК и 3–4-й степенью ЭА.

Уровни TNF- α у больных ЯК с 3–4-й степенью ЭА достоверно превышали значения, полученные у лиц с ЭА 1–2-й степени ($p = 0,0000$) (таблица). Оценка сывороточного уровня TNF- α у больных ЯК может быть информативна для определения степеней ЭА и обсуждения вопросов коррекции терапии.

При оценке встречаемости аллельных вариантов гена *TNF- α* -308G/A (rs1800629) при разной эндоскопической активности ЯК мажорный аллель G и аллельная пара GG значительно чаще обнаруживались в группе пациентов с легкой и среднетяжелой атакой и 1–2-й степенью ЭА, чем в группе с 3–4-й степенью ЭА и тяжелой атакой ЯК ($\chi^2 = 14,19$; $p = 0,000$; $OR = 6,34$). Минорный или мутантный аллель A, напротив, значительно чаще встречался в группе больных с 3–4-й степенью ЭА и тяжелой атакой ЯК – в 37,88 % ($\chi^2 = 14,19$; $p = 0,000$; $OR = 0,20$).

Уровень фактора TNF- α и частота встречаемости аллельных вариантов гена *TNF- α* в регионе -308G/A (rs1800629) у пациентов с ЯК в зависимости от степени тяжести атаки (СТА) и степени ЭА

Фактор/генотип/аллели		ЯК, $n = 70$		OR (95 % CI)	p
		Степень тяжести атаки (1–2) и ЭА I–II ст.; ($n = 37$); % $\pm m$	Степень тяжести атаки (3) и ЭА III–IV ст.; ($n = 33$); % $\pm m$		
TNF- α , пг/мл		0,90 (0,20–2,55)	8,70 (7,10–12,00)	–	0,0000
TNF- α -308G/A	GG, %	78,38 \pm 6,77	36,36 \pm 8,37	6,34 (2,21–18,24)	0,001
	GA, %	21,62 \pm 6,77	51,52 \pm 8,7	0,26 (0,09–0,73)	0,001
	AA, %	0 \pm 0	12,12 \pm 5,68	0,0 (0,00–0,00)	0,001
Аллели	G-аллель, %	89,19 \pm 3,61	62,12 \pm 5,97	5,03 (12,07–12,21)	0,000
	A-аллель, %	10,81 \pm 3,61	37,88 \pm 5,97	0,20 (0,08–0,48)	0,000

Примечание: TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; OR – отношение шансов, 95 % CI – доверительный интервал (ДИ) для OR, p – значимость различий; СТА (1,2,3) и ЭА (I, II, III, IV) – степени тяжести атаки и эндоскопической активности.

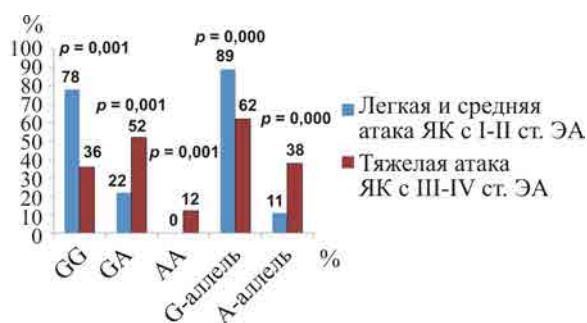


Рис. 2. Частота обнаружения аллельных вариантов гена *TNF-α* -308G/A (rs1800629) у больных ЯК при разной тяжести атаки и степени ЭА. По оси ординат: количество больных, выраженное в процентах. По оси абсцисс: генотипы и аллели гена *TNF-α* (rs1800629)

Неблагоприятная гомозигота AA была найдена у 12,12 % больных ЯК с высокой ЭА и не встречалась у пациентов с низкой и умеренной степенью ЭА ($\chi^2 = 14,11$; $p = 0,001$; $OR = 0,00$) (рис. 2). Следовательно, наличие мутантного аллеля A и гомозиготы AA гена *TNF-α*-308G/A является предиктором тяжелого рецидивирующего течения ЯК со склонностью к прогрессированию.

При определении зависимости между изучаемыми качественными признаками по таблице сопряженности (кросстабуляции) в группе больных ЯК была установлена выраженная ассоциация полиморфизма промоторного региона -308G/A гена *TNF-α* с увеличением выработки одноименного фактора *TNF-α*, степенью тяжести атаки ($K_i = 0,75$; $p = 0,000$ и $K_i = 0,84$; $p = 0,000$ соответственно), с индексами клинической и эндоскопической активности ($K_i = 0,85$; $p = 0,000$ и $K_i = 0,78$; $p = 0,000$ соответственно) и с протяженностью поражения в толстой кишке по данным эндоскопии ($K_i = 0,89$; $p = 0,000$). Также выявлена высокая зависимость с уровнем С-реактивного белка ($K_i = 0,73$; $p = 0,000$), лейкоцитов крови ($K_i = 0,59$; $p = 0,000$), скорости оседания эритроцитов ($K_i = 0,67$; $p = 0,000$) и α_1 , α_2 и γ -глобулинов ($K_i = 0,46$; $p = 0,017$; $K_i = 0,72$; $p = 0,000$; $K_i = 0,61$; $p = 0,000$), являющихся лабораторными маркерами острой фазы воспаления, и с количеством альбумина в крови ($K_i = 0,73$; $p = 0,000$).

Таким образом, установленная ассоциация полиморфизма промоторного региона -308G/A гена *TNF-α* с повышенной экспрессией фактора *TNF-α* в крови у больных ЯК может вносить вклад в активацию иммуновоспалительного синдрома в группе носителей; наши результаты подтверждают данные других исследователей [11–13]. Выявленная взаимосвязь полиморфизма данного гена со степенью тяжести атаки ЯК, ИЭА, острофазовыми показателями крови, а также наличие мутантного аллеля A и гомозиготы AA у больных с высокой степенью ЭА и тяжелыми обострениями может свидетельствовать о вкладе полимор-

физма гена *TNF-α* в предрасположенность к неблагоприятному течению ЯК. Предполагаемый нами фактор риска тяжелого течения ЯК является значимым (у гомозигот по нормальному аллелю прогнозируется более легкое течение болезни) – $OR\ 6,34$ (ДИ 2,21–18,24).

Предлагается проведение профилактического обследования для выявления значимого полиморфного аллеля гена *TNF-α* в позиции -308G/A ($OR\ 5,03$; ДИ 12,07–12,21) с целью формирования дополнительных программ обследования и лечения больных ЯК, так как наличие мутантного аллеля в пять раз повышает риск пациента к более тяжелому течению болезни.

Выводы. У больных ЯК в период активного воспаления выявлен высокий уровень *TNF-α* в крови по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация данного цитокина была значимо выше у пациентов с тяжелым течением и частыми рецидивами болезни и высокой степенью ЭА, что может быть использовано для стратификации степени тяжести атаки ЯК и определения степеней ЭА.

При распределении генотипов и аллелей региона -308G/A гена *TNF-α* в позиции rs1800629 у пациентов с ЯК и здоровых лиц в Пермском крае преобладал генотип GG. Не было отмечено статистически значимых различий в частоте встречаемости протективного аллеля G и минорного аллеля A в сравниваемых группах. Тем не менее неблагоприятная гомозигота AA значимо чаще обнаруживалась у пациентов с ЯК, чем в популяции доноров. Можно предполагать, что носительство данной гомозиготы свидетельствует о генетической предрасположенности к ЯК.

Кроме того, при оценке встречаемости аллельных вариаций гена *TNF-α* при разной степени тяжести и эндоскопической активности ЯК установлены мутантный аллель A и неблагоприятная гомозигота AA, ассоциированные с тяжелым прогрессирующим течением ЯК.

Следовательно, риск развития неблагоприятного течения ЯК, склонного к частым рецидивам и прогрессированию, ассоциирован с носительством мутантного аллеля A гена *TNF-α*-308G/A. В связи с этим при постановке первичного диагноза ЯК может быть рекомендовано генетическое исследование с определением полиморфизма гена *TNF-α*-308G/A для оценки риска неблагоприятного течения и определения индивидуальных лечебных и профилактических мероприятий.

Финансирование. Исследование проводится в рамках государственного задания и относится к комплексной теме № 115030310053.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, И.Л. Халиф, Е.А. Белоусова, О.С. Шифрин, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Колопроктология. – 2017. – Т. 59, № 1. – С. 6–30.
2. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders / F. Magro, P. Gionchetti, R. Eliakim, S. Ardizzone, A. Armuzzi, M. Barreiro-de Acosta [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – Vol. 1, № 6. – P. 649–670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
3. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.С. Никитина, Е.И. Волинская // Практическая медицина. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 17–22.
4. Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 32–41.
5. Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis): Cost of Treatment in Serbia and the Implications / M. Kostić, L. Djakovic, R. Šujić, B. Godman, S.M. Janković // Appl Health Econ Health Policy. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 85–93. DOI: 10.1007/s40258-016-0272-z
6. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10–17.
7. Interleukin-6 Induces S100A9 Expression in Colonic Epithelial Cells through STAT3 Activation in Experimental Ulcerative Colitis / M.J. Lee, J. Lee, J.W. Choi, C. Lee, J.H. Sim, C.H. Cho [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. e38801. DOI: 10.1371/journal.pone.0038801
8. Arora Z., Shen B. Biological therapy for ulcerative colitis // Gastroenterol Rep (Oxf). – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 103–109. DOI: 10.1093/gastro/gou070
9. Wang Y., Mao J. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 44, № 13. – P. 5926–5932.
10. The role of anti-TNF therapy in ulcerative colitis / S. Cuković-Cavka, B. Vucelić, M.C. Urek, M. Brinar, N. Turk // Acta Med. Croatica. – 2013. – Vol. 67, № 2. – P. 171–177.
11. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease / E. Al-Meghaseeb, A. Al-Robayan, M. Al-Otaibi, M. Arfin, A. Al-Asmari // J. Inflamm Res. – 2016. – № 9. – P. 133–140. DOI: 10.2147/JIR.S101225
12. Степина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Диагностическая и прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 187–191.
13. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 1–10.
14. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci / D.P. McGovern, A. Gardet, L. Törkvist, P. Goyette, J. Essers, K.D. Taylor [et al.] // Nat Genet. – 2010. – Vol. 42, № 4. – P. 332–337.
15. Gök İ., Uçar F., Ozgur O. Inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Turkish patients with ulcerative colitis // Med. Glas. (Zenica). – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 33–39.
16. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease / Y. Song, K.C. Wu, L. Zhang, Z.M. Hao, H.T. Li, L.X. Zhang [et al.] // Chin. J. Dig. Dis. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 170–174.
17. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- α -308 G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis / F. Wang, M. Wang, W. Chen, F. Hu, D. Li, J. Ren [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 432–437.
18. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника / Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, В.Н. Максимов, М.И. Воевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 68–74.
19. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases / M. Bonyadi, R. Abdolmohammadi, Z. Jahanafrooz, M.H. Somy, M. Khoshbaten // Saudi. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 108–112. DOI: 10.4103/1319-3767.129475

Оценка риска неблагоприятного течения язвенного колита с использованием определения полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа / Ю.И. Третьякова, А.П. Щекотова, И.А. Булатова, А.В. Кривцов // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 138–144. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16

**UNFAVORABLE CLINIC COURSE OF ULCERATIVE COLITIS:
RISK ASSESSMENT WITH DETERMINING GENE POLYMORPHISM
OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA****Y.I. Tretyakova¹, A.P. Shchekotova¹, I.A. Bulatova¹, A.V. Krivtsov²**¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation² Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

The research goal was to assess functional significance that belonged to TNF- α gene polymorphism in the region -308G/A (rs1800629) in ulcerative colitis development.

The authors examined 70 patients with ulcerative colitis when the disease was in its active phase and 50 healthy donors. They focused on TNF- α concentration in blood serum and TNF- α gene polymorphism in the region -308G/A.

It was detected that TNF- α level was authentically higher in patients who suffered from grave ulcerative colitis and had high endoscopic activity than in people with low endoscopic activity and milder forms of the disease. It allows to apply these tests as additional non-invasive markers to assess apparent damages done to the mucous tunic in the large intestine in a patient suffering from ulcerative colitis. Frequency of allele variations in TNF- α gene -308G/A (rs1800629) was assessed; the assessment revealed that unfavorable homozygote AA significantly more frequently occurred in patients with ulcerative colitis than in donors. Besides, ulcerative colitis might be accompanied with different endoscopic activity; the major allele G and the allele pair GG significantly more frequently occurred among patients with mild and average disease attack and 1–2 degree of endoscopic activity than among patients with 3–4 degree of endoscopic activity and grave ulcerative colitis ($\chi^2=14.19$; $p=0.000$). The authors also detected a mutant allele A and the unfavorable homozygote AA associated with grave progressive ulcerative colitis. Mutant allele occurrence causes 5 times higher risk that a patient will have to face the disease in its grave form (OR 5.03; CI 12.07–12.21).

Therefore, risks related to unfavorable clinical course of ulcerative colitis with frequent recurrences and fast progressing are associated with the allele A of TNF- α gene in the region -308G/A. It should be taken into account when making forecasts on the clinical course of the disease and choosing treatment strategies.

Key words: damages to the mucous tunic in the large intestine, ulcerative colitis, TNF- α , gene polymorphism, assessment of gene variations occurrence, TNF- α , degree of attack severity, endoscopic activity.

References

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. [et al.]. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*, 2017, vol. 59, no. 1, pp. 6–30 (in Russian).
2. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Acosta M. [et al.]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, vol. 1, no. 6, pp. 649–670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
3. Tkachev A.V., Mkrtchyan L.S., Nikitina K.S., Volynskaya E.I. Inflammatory bowel disease: crossing of the problems. *Prakticheskaya meditsina*, 2012, vol. 58, no. 3, pp. 17–22 (in Russian).
4. Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A. Non-specific ulcerative colitis: up-to-date approaches to diagnostics and treatment. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 2009, vol. 2, no. 1, pp. 32–41 (in Russian).

© Tretyakova Y.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivtsov A.V., 2019

Yuliya I. Tretyakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Polyclinic Therapy Department (e-mail: tretyakovay@gmail.com; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7411-6204>).**Alevtina P. Shchekotova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Clinical Laboratory Diagnostics Department (e-mail: al_shchekotova@mail.ru; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0298-2928>).**Irina A. Bulatova** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Clinical Laboratory Diagnostics Department (e-mail: bula.1977@mail.ru; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>).**Aleksandr V. Krivtsov** – Candidate of Medical Sciences, Head of Immune Genetics Laboratory (e-mail: krivtsov@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 236-86-99; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>).

5. Kostić M., Djakovic L., Šujić R., Godman B., Janković S. Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis): Cost of Treatment in Serbia and the Implications. *Appl Health Econ Health Policy*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 85–93. DOI: 10.1007/s40258-016-0272-z
6. Zheleznikova. G.F. Cytokines as predictors of infection course and outcome. *Tsitokiny i vospalenie*, 2009, vol. 8, no. 1, pp. 10–7 (in Russian).
7. Lee M.J., Lee J., Choi J.W., Lee C., Sim J.H., Cho C.H. [et al.]. Interleukin-6 Induces S100A9 Expression in Colonic Epithelial Cells through STAT3 Activation in Experimental Ulcerative Colitis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 9, pp. e38801. DOI: 10.1371/journal.pone.0038801
8. Arora Z., Shen B. Biological therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2015, vol. 3, no. 2, pp. 103–109. DOI: 10.1093/gastro/gou070
9. Wang Y., Mao J. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol*, 2007, vol. 44, no. 13, pp. 5926–5932.
10. Cuković-Cavka S., Vucelić B., Urek M.C., Brinar M., Turk N. The role of anti-TNF therapy in ulcerative colitis. *Acta. Med. Croatica*, 2013, vol. 67, no. 2, pp. 171–177.
11. Al-Meghaiseeb E., Al-Robayan A., Al-Otaibi M., Arfin M., Al-Asmari A. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J. Inflamm. Res.*, 2016, no. 9, pp. 133–140. DOI: 10.2147/JIR.S101225
12. Stepina E.A., Khlynova O.V., Tudev A.V. Diagnostic and prognostic value of endothelial dysfunction markers in patients with ulcerative colitis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2016, vol. 97, no. 2, pp. 187–191 (in Russian).
13. Simbirtsev. A.S., Gromova A.Yu. Functional gene polymorphisms of the molecules regulating inflammation. *Tsitokiny i vospalenie*, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 1–10 (in Russian).
14. McGovern D.P., Gardet A., Törkvist L., Goyette P., Essers J., Taylor K.D. [et al.]. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet*, 2010, vol. 42, no. 4, pp. 332–337.
15. Gök İ., Uçar F., Özgür O. Inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Turkish patients with ulcerative colitis. *Med. Glas (Zenica)*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 33–39.
16. Song Y., Wu K.C., Zhang L., Hao Z.M., Li H.T., Zhang L.X. [et al.]. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. *Chin. J. Dig. Dis.*, 2005, vol. 6, no. 4, pp. 170–174.
17. Wang F., Wang M., Chen W., Hu F., Li D., Ren J. [et al.]. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- α -308 G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet*, 2011, vol. 19, no. 4, pp. 432–437.
18. Valuisikh E.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*, 2008, vol. 18, no. 6, pp. 68–74 (in Russian).
19. Bonyadi M., Abdolmohammadi R., Jahanafrooz Z., Somy M.H., Khoshbaten M. TNF- α gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases. *Saudi. J. Gastroenterol*, 2014, vol. 20, no. 2, pp. 108–12. DOI: 10.4103/1319-3767.129475

Tretyakova Yu.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivtsov A.V. Unfavorable clinic course of ulcerative colitis: risk assessment with determining gene polymorphism of tumor necrosis factor alpha. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 138–144. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16.eng

Получена: 22.11.2018

Принята: 24.05.2019

Опубликована: 30.06.2019



ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА ТИТАНА В СОСТАВЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ E171 (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ)

И.В. Гмошинский¹, О.В. Багрянцева^{1,2}, С.А. Хотимченко^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Рассматриваются данные о величинах экспозиции, биодоступности, эффектах токсичности и рисках наночастиц (НЧ) диоксида титана TiO_2 при их поступлении в организм через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в виде пищевой добавки – красителя E171 либо как значимой примеси в ее составе. Согласно токсикологической оценке, данной JECFA в 1969 г., TiO_2 рассматривался как малоопасное вещество. Однако в настоящее время ряд зарубежных и международных организаций в области безопасности пищи придерживаются мнения, что эта оценка должна быть пересмотрена в свете новых научных данных о неблагоприятном воздействии на организм TiO_2 в наноформе. Суммарное поступление TiO_2 в организм человека с пищевыми продуктами, косметическими средствами (зубные пасты) и лекарственными препаратами может составлять от 0,5 до 5,0 мг в сутки; наиболее экспонируемыми группами являются дети в возрасте 3–9 лет и подростки 10–17 лет. Несмотря на малую степень всасывания НЧ и микрочастиц TiO_2 в ЖКТ, в значительном числе работ выявлены признаки их общетоксического действия на организм при пероральном и внутрижелудочном введении. Выявленные эффекты TiO_2 включают органотоксическое (преимущественно гепатотоксическое) действие, генотоксичность, иммунотоксичность, репродуктивную токсичность, нейротоксичность. Убедительных данных о канцерогенности TiO_2 при поступлении в ЖКТ получено не было. Ряд эффектов НЧ TiO_2 , предположительно, опосредуется их местным воздействием на лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой кишки, а также на состав и активность компонентов кишечного микробиоценоза, что не требует в качестве обязательной стадии кишечной абсорбции НЧ. Метаанализ данных 64 статей (за период 2007–2019 гг.), удовлетворяющих критериям научной достоверности и полноты, показал, что вероятная максимальная недействующая доза (NOAEL) TiO_2 в наноформе составляет менее 10 мг/кг массы тела в сутки, а референтную безопасную дозу этого вещества следует оценить величиной 0,1 мг/кг массы тела в сутки. В связи с этим риск от поступления TiO_2 в качестве пищевой добавки E171 зависит от доли НЧ в ее составе и может быть неприемлемо высоким в случае их содержания свыше 10 % по массе общего TiO_2 . Таким образом, содержание НЧ TiO_2 в составе пищевой добавки E171, применяемой в пищевой промышленности, нуждается в контроле и нормативном регулировании.

Ключевые слова: диоксид титана, пищевая добавка, наночастицы, экспозиция, биодоступность, токсичность, кишечный микробиоценоз, риски.

Диоксид титана (TiO_2), годовой объем производства которого в мире превысил с 2008 г. 5 млн тонн [1], благодаря своему интенсивно белому цвету широко используется в составе разнообразной пищевой продукции в качестве добавки-

красителя E171. Применение E171 разрешено в пищевой промышленности в соответствии с российским и международным законодательством (Технический регламент Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов

© Гмошинский И.В., Багрянцева О.В., Хотимченко С.А., 2019

Гмошинский Иван Всеволодович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: gmosh@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>).

Багрянцева Ольга Викторовна – доктор биологических наук, профессор (Республика Казахстан), ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: bagryantseva@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-54-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-2675>).

Хотимченко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: hotimchenko@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-52-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>).

и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012)¹, Codex General Standard For Food Additives (CODEX STAN 192-1995), Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives²). По-видимому, значительные количества TiO_2 могут также потребляться в составе оболочек таблетированных фармакологических препаратов, а также с косметическими средствами (зубные пасты). Кроме того, согласно законодательству Евразийского экономического союза, TiO_2 может использоваться при изготовлении упаковки и материалов, контактирующих с пищей, в составе титановых эмалей (Технический регламент таможенного союза «О безопасности упаковки», ТР ТС 005/2011³). Таким образом, экспозиция населения TiO_2 через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) может быть значительной. Возникает вопрос о безопасности TiO_2 для потребителей продукции и связанных с этим рисках для здоровья. В особенности это относится к содержащейся в составе E171 фракции наночастиц (НЧ), то есть частиц, имеющих размер менее 100 нм [2]. Во всех практически важных случаях эти НЧ бывают представлены двумя альтернативными кристаллическими формами TiO_2 – анатазой и рутилом. Если НЧ анатазы имеют, как правило, сферическую или овальную форму и размер от 10 до 100 нм (типично 20–30 нм), то НЧ рутила часто представлены кристаллитами неправильной или стержневидной формы с поперечным диаметром менее 10 нм и длиной 40–50 нм и более. В водных суспензиях и в составе пищевой продукции для обеих форм НЧ характерна значительная степень агломерации или агрегации, зависящая от концентрации наноматериала и состава дисперсионной среды. Гранулометрический анализ распространенных марок E171 показывает, что в них часто присутствуют НЧ анатазы или рутила [3]. Благодаря своим малым размерам, эти НЧ обладают потенциально значительно большей, в сравнении с микрочастицами (МЧ), способностью проникать через биологические барьеры, включая барьер ЖКТ [4]. Они также обладают в расчете на единицу массы большим химическим потенциалом, каталитической активностью и растворимостью. Это не позво-

ляет исключить возможность токсического действия НЧ TiO_2 , содержащихся в пищевой продукции, косметических средствах или лекарственных препаратах, на организм человека.

Целью работы является анализ данных научной литературы о величинах экспозиции, биодоступности, эффектах токсичности и рисках наночастиц TiO_2 при их поступлении в организм через ЖКТ в качестве пищевой добавки E171 или значимой примеси в ее составе.

Сценарии и объемы экспозиции. В пищевой промышленности TiO_2 используется в роли красителя, придающего продукции белый цвет за счет снижения «серого» компонента в спектре отраженного ею светового излучения [2]. Международный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам и загрязнителям (JECFA)⁴ подготовил первую и единственную официально действующую токсикологическую оценку TiO_2 как пищевой добавки в 1969 г. [5]. В рамках этой оценки вопрос о возможном негативном влиянии НЧ в составе диоксида титана не рассматривался. Был сделан вывод, что установление безопасных дневных уровней потребления этого вещества не требуется, главным образом, из-за его крайне низкой растворимости. Согласно мнению Европейского агентства по безопасности пищевой продукции, пигментный TiO_2 (так называемые «титановые белила») с частицами размером 0,1–1,0 мкм безопасен для человека ввиду своей низкой растворимости в воде и биологических средах и полного отсутствия его абсорбции в ЖКТ [6, 7].

В США TiO_2 был разрешен как пищевой краситель в 1966 г. [8]. US FDA⁵ разрешает использовать TiO_2 в пищевой продукции в количестве не более 1 % по массе [9]. Помимо этого, в США TiO_2 допущен в качестве «материала, контактирующего с пищей» (в составе упаковочных материалов). В Японии использование TiO_2 как пищевого красителя допускается без каких-либо ограничений [10]. В Индии количество TiO_2 , которое можно добавлять в пищевую продукцию, ограничено 1 % в жевательной резинке и 0,01 % в сухих смесях для приготовления напитков [11]. По данным X.-X. Chen et al. [12]

¹ ТР ТС 029/2012. Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств (с изменениями на 18 сентября 2014 года): технический регламент Таможенного союза [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902359401> (дата обращения: 23.03.2019).

² CODEX STAN 192-1995. General Standard For Food Additives [Электронный ресурс]. – URL: http://www.fao.org/gsfaonline/docs/CXS_192e.pdf (дата обращения: 23.03.2019); Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (Text with EEA relevance) [Электронный ресурс]. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj> (дата обращения: 23.03.2019).

³ ТР ТС 005/2011. О безопасности упаковки (с изменениями на 18 октября 2016 года): технический регламент Таможенного союза [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902299529> (дата обращения: 23.03.2019).

⁴ Объединенный комитет по пищевым добавкам ФАО/ВОЗ (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).

⁵ Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (United States Food and Drug Administration).

в тех странах, где норматив содержания TiO_2 в жевательной резинке не установлен, его количество может достигать до 0,2 % от массы продукта, причем до 93 % из него может быть представлено наноформой. В Европейском союзе [13] и в России, согласно ТР ТС 029/2012, TiO_2 разрешается использовать в соответствии с технической документацией для изготовления всех видов пищевой продукции, за исключением указанной в приложении 9. TiO_2 также допущен для окрашивания оболочек лекарственных препаратов (Приказ Минздрава РФ № 80 от 19.03.1998 г.⁶) и в косметической продукции (зубные пасты).

В 2013 г. Научный комитет по безопасности потребителей Европейской комиссии (EU-SCCS) опубликовал свое мнение по пищевой добавке E171 в форме НЧ [14]. Базируясь на результатах всего двух публикаций [15, 16], комитет заключил, что минимальная доза, отвечающая наблюдаемому неблагоприятному воздействию (LOAEL) для наноформы TiO_2 , составляет 5 мг/кг массы тела (м.т.) в сутки. Был сделан вывод о том, что оценка, данная ЕСFCA в 1969 г., утратила актуальность в свете новых научных данных, и необходимо безотлагательное повторное исследование безопасности TiO_2 при его использовании в качестве пищевого красителя.

Таким образом, вопрос о том, какая часть перорально поступающего TiO_2 представлена НЧ, является критически важным для оценки экспозиции и рисков. По данным A. Weir et al. [17] среднечисловой диаметр частиц популярных марок пигментного TiO_2 , используемого в пищевой продукции, может составлять 110 нм и, как минимум, 36 % от общего числа частиц по данным электронно-микроскопического исследования имеют диаметр от 30 до 100 нм. Однако, поскольку масса частицы возрастает пропорционально кубу диаметра, общая масса наноразмерного компонента в составе пищевого TiO_2 будет значительно меньше. В соответствии с рекомендациями Европейской комиссии, для того, чтобы образец мог считаться наноматериалом, количество НЧ в нем должно составлять не менее 50 % от их общего числа [18]. По этому критерию большинство применяемых в настоящее время марок E171 не могут рассматриваться в качестве наноматериалов.

Было показано, что при пропускании водных вытяжек из таких видов продукции, как конфеты, кондитерские изделия, жевательная резинка и зубные пасты, через мембранные фильтры только около 5 % Ti проходит через поры диаметром 0,45 или 0,5 мкм [17]. Этот результат может быть интерпретирован двояко: и как практическое отсутствие наноматериала в образце, и как массивная агрегация или агломерация содержащихся НЧ, либо их адсорбция на компонентах матрикса, имеющих размер много выше нанодиапазона.

Согласно результатам исследований, приведенных в работе R.J. Peters et al. [19], для большинства образцов пищевого E171 число частиц с размером менее 100 нм составляет 10–15 % по числу частиц. В 24 из 27 видов исследованной пищевой продукции и средств личной гигиены TiO_2 был выявлен в значимых количествах – от 0,02 до 9,0 мг/г, причем, что 5–10 % по числу частиц в этих видах продукции находились в нанодиапазоне, что качественно согласовалось с анализом образцов E171 в чистом виде.

Как известно, элемент титан (Ti) широко распространен в земной коре и является нормальным минеральным компонентом тканей животных, хотя и присутствует в них в минимальных количествах [20]. Сведения о какой-либо определенной биологической роли Ti и о его эссенциальности для животных отсутствуют. Тем не менее данные о фоновых уровнях Ti в биологических объектах следует принимать во внимание при оценке результатов работ, в которых предпринимались попытки судить о содержании НЧ в пищевой продукции и биоматериалах на основе данных элементного анализа. Поступление в организм человека общего Ti, являющегося естественным компонентом пищевых продуктов, может составлять порядка 300–400 мкг в сутки, в то время как поступление с питьевой водой рассматривается как незначительное. Значительно большее экспонирование человека Ti происходит через различную потребительскую продукцию, в которую TiO_2 (E171) преднамеренно добавляется в форме как микрочастиц (МЧ, диаметр 100–2500 нм), так и НЧ.

По ранним данным Министерства сельского хозяйства Великобритании [21], среднесуточное потребление TiO_2 человеком в Великобритании составило 5,4 мг/кг м.т. Впоследствии более точные оценки, проведенные A. Weir et al. [17], показали значение от 0,2 до 2,0 мг/кг, что близко к вышеуказанной оценке для LOAEL, без учета процентного содержания наночастиц TiO_2 в пищевых продуктах.

Согласно M.B. Heringa et al. [22], в странах Западной Европы до 57 % перорального поступления TiO_2 обуславливается использованием зубных паст. В числе продуктов, способных быть источниками НЧ TiO_2 , выделяют также жевательную резинку (14 %), порционные сливки для кофе (13 %), сухое молоко для кофе (8 %), глазированные шоколадные конфеты (3 %), майонез (7 %), пикантные соусы (5 %), инстантный капучино (3 %). Для детей младших возрастов наибольшее значение имеет, по-видимому, дополнительное экспонирование через зубную пасту вследствие ее заглатывания. Потребление TiO_2 , применяемого в качестве красителя E171, составило по этим данным 0,67 мг/кг м.т. у детей 2–6 лет, 0,17 мг/кг м.т. в возрастном интер-

⁶ Об использовании красителей в лекарственных средствах: Приказ Минздрава РФ № 80 от 19.03.1998 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.consultpharma.ru/index.php/ru/documents/drugs/374-80?showall=1> (дата обращения: 23.03.2019).

вале 7–69 лет и 0,06 мг/кг м.т. у лиц старше 70 лет. При этом оцененное среднее потребление наночастиц TiO_2 составляло 0,19 мг/кг м.т. у лиц старше 70 лет; 0,55 мг/кг м.т. – у лиц в возрасте 7–69 лет и 2,16 мг/кг м.т. – у детей 2–6 лет. 95%-ный перцентиль потребления составил в этих группах 0,74; 1,61 и 4,16 мг/кг м.т. соответственно. У детей моложе 2 лет уровень потребления этого красителя не оценивали. При проведении расчетов авторы исходили из предположения, что среднее содержание НЧ в коммерчески используемых образцах E171 составляет порядка 0,31 % по массе [1].

В публикации EFSA⁷ [6] рассматривается экспозиция TiO_2 в составе оболочек лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище (БАД) в форме таблеток или капсул. В этих случаях содержание TiO_2 может составлять 3 % по массе препарата, причем до 12,5 % по массе от этого количества может быть представлено рутилом. Среднее дневное потребление лекарственных препаратов составляет обычно порядка 20–200 мг, а потребление БАД – 10–1000 мг. Это приводит к оценке дневной экспозиции TiO_2 15,0–37,5 мг соответственно, или 0,625 мг/кг м.т. В этом же исследовании оценка для экспозиции рутильной формой TiO_2 в составе кондитерских изделий варьируется от 0,071 до 0,495 мг/кг м.т. в сутки.

Как сообщается в работе М.-Н. Ropers [3], количество потребляемого с пищей TiO_2 в США составляет около 0,2–0,7 мг/кг м.т. в сутки, тогда как в Великобритании, Голландии и Германии эта величина может достигать 1 мг/кг м.т. Эти данные были получены путем учета всех возможных сценариев пищевого поступления. Например, оценка медианного поступления E171 в Голландии составила от 1,1 до 1,4 мг/кг м.т., а верхний предел поступления для детей – 3,2 мг/кг м.т. В Германии были получены сходные результаты. Несмотря на различие анализируемых сценариев, данные всех исследований совпадают в том, что наиболее экспонируемой группой являются дети в возрасте 3–9 лет и подростки 10–17 лет. EFSA предполагает, что вклад жевательной резинки в сравнении с другими кондитер-

скими изделиями является незначительным, если учитывать потребление освежителей дыхания в таблетированной форме, пикантных соусов и салатных заправок [7]. Исследование, проведенное в Германии, в качестве продуктов, вносящих максимальный вклад (до 75 %) в потребляемое количество TiO_2 , указывает на пикантные соусы, салатные заправки, безалкогольные напитки и сыр [23].

По данным вариационного анализа экспозиции по методу Монте-Карло у жителей США потребление всех форм TiO_2 может составлять 1 мг/кг м.т. в сутки [17].

Таким образом, оценки пероральной экспозиции населения НЧ TiO_2 , сделанные разными авторами, несколько расходятся в зависимости от использованного сценария, отбора рассматриваемой продукции, предполагаемого содержания в них TiO_2 и, самое главное, неопределенности, связанной с вопросом о том, какая фракция пигмента представлена НЧ. Предполагается, что полностью наноразмерные марки TiO_2 в качестве пищевой добавки E171 используются незначительно, поскольку максимальный отбеливающий (светорассеивающий) эффект этого вещества достигается при среднем размере частиц около 200 нм [1].

Основные результаты публикаций, касающиеся оценки пероральной суточной экспозиции взрослого и детского населения всеми формами TiO_2 , суммированы в табл. 1.

Биодоступность, биораспределение и бионакопление. Сравнительно немногочисленными являются работы, в которых были предприняты попытки непосредственно изучить проницаемость слизистой оболочки кишки для НЧ и МЧ TiO_2 . В ряде исследований для этого были применены *in vitro* модели кишечного эпителия, использующие монослой клеток, морфологически и функционально тождественных энтероцитам, таких, в частности, как клетки линии Caco-2. В работе Z.M. Song et al. [24] при воздействии на клеточный монослой в концентрации 10–100 мкг/мл (что соответствует их пероральному приему человеком порядка 1–10 мг/кг м.т.) НЧ TiO_2 проникали в небольших количествах

Таблица 1

Оценки суточной пероральной экспозиции диоксидом титана, применяемым в составе пищевой, косметической продукции, фармакологических препаратов и БАД

Источник	Экспозиция, мг/кг м.т.	Регион, страна	Группа населения	Примечание
MAFF, 1993	5,4	Великобритания	Все группы	Медиана
Weir et al., 2012	1,0	США	Все группы	Медиана
	2,0	Западная Европа	– «–»	Медиана
EFSA, 2004	1,1	Страны ЕС	Все группы	Медиана
Rompelberg et al., 2016	0,59	Голландия	Дети 2–6 лет	Медиана
	1,29	–	– «–»	95-й перцентиль
	0,08	–	Дети 7–16 лет и взрослые	Медиана
	0,50	–	– «–»	95-й перцентиль
Ropes et al., 2017	0,7	США	Все группы	Медиана
	1,4	Западная Европа	Все группы	Медиана
	3,2	Западная Европа	Дети до 16 лет	Медиана

⁷ Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority).

через эпителиальный пласт как путем трансцитоза, так и парацеллюлярно через межклеточные контакты за счет нарушения структуры γ -катенина. По данным В.А. Кoenen et al. [25], НЧ были способны накапливаться в клетках Сасо-2, но значимым образом не проникали через монослой. В работе G. Janer et al. [26] с использованием моделей слизистой оболочки кишки крысы и монослоя клеток Сасо-2 показано, что проникновение НЧ в эпителиоциты является минимальным за исключением специализированных М-клеток пейеровых бляшек. В работе Г.Е. Онищенко и др. [27] трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) была использована при изучении влияния НЧ рутила на слизистую оболочку кишки крысы при их введении в количестве 50 мг в изолированную петлю подвздошной кишки с сохраненными кровоснабжением и иннервацией. При этом обнаружено массивное осаждение НЧ на апикальной поверхности энтероцитов и проникновение их небольших количеств в апикальную цитоплазму. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что НЧ TiO_2 способны к проникновению через слизистую оболочку кишки в очень ограниченной степени.

Количественная оценка всасывания TiO_2 из ЖКТ представляет собой непростую задачу, которая может быть, в принципе, решена путем выявления МЧ или НЧ этого вещества методами аналитической ТЭМ или с помощью элементного анализа содержания Ti в тканях. Исторически первой такой работой было исследование P.U. Jani et al. [28], в котором гистологическими и химическими методами были выявлены МЧ TiO_2 размером 500 нм в печени, селезенке и лимфоидной ткани кишки самок крыс Sprague Dawley после однократного перорального введения в дозе 12,5 мг/кг м.т. В сердце и почках МЧ обнаружены не были.

При однократном введении МЧ (150 нм) и НЧ (25 и 80 нм) TiO_2 самцам и самкам мышей в дозе 5000 мг/кг м.т. накопление Ti удалось выявить в печени, селезенке и почках [29]. О нарастании количеств Ti в печени мышей, получавших перорально НЧ TiO_2 в течение 60 суток, сообщается также у Y. Cui et al. [30]. При более длительном (90 суток) введении мышам НЧ TiO_2 в дозе 10 мг/кг м.т. X. Sang et al. выявили увеличение содержания Ti в селезенке [31, 32] и тимусе [33]. У крыс самок Sprague – Dawley НЧ анатазы при 5-суточном введении в дозе 1–2 мг/кг м.т. накапливались в селезенке и яичниках [34]. По данным Г.Е. Онищенко и др. [27], 28-суточное введение самцам крыс Wistar НЧ рутила в дозе 100 мг/кг м.т. сопровождалось их накоплением в печени. Данные R. Shrivastava et al. [35] указывают на возможность проникновения НЧ TiO_2 через гематоэнцефалический барьер и поступления в цитоплазму и ядро клеток головного мозга после однократного внутривенного введения 500 мг/кг м.т. Y. Ze et al. [36] также сообщают о выявлении этих НЧ в мозге мышей после 90-су-

точного введения в дозе от 2,5 до 10 мг/кг м.т. Накопление НЧ TiO_2 в слизистой оболочке желудка мышей после введения по 500 мг/кг м.т. в течение 5 суток выявлено в исследовании [37]; авторы связывают это с возможным развитием гастрита. Аналогичные данные были получены и в отношении накопления в слизистой оболочке тонкой кишки крысы [38]. В подостром 14-недельном эксперименте в исследовании [39] НЧ анатазы вводили в желудок мышей в дозах до 320 мг/кг м.т.; биораспределение Ti при этом включало печень, селезенку, тонкую кишку, почки и поджелудочную железу. F. Hong et al. [40] вводили НЧ TiO_2 в дозе 25–100 мг/кг м.т. самкам мышей на протяжении беременности (17 суток), после чего констатировали накопление Ti в плодах и плаценте [40]. В недавней работе J. Yang [41] хорошо охарактеризованные НЧ анатазы размером 21 нм накапливались в печени мышей в результате перорального введения в течение 14 суток.

В ряде других исследований всасывание из ЖКТ и бионакопление НЧ TiO_2 выявить не удалось на пределе чувствительности примененных аналитических методов. Так, Cho et al. по данным масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) сообщают об отсутствии накопления Ti в печени, почках, селезенке, головном мозге и экскреции с мочой после перорального введения крысам смеси НЧ анатазы и рутила (80:20) в дозе 1000 мг/кг м.т. в течение 13 недель [42]. В эксперименте L. Geraets et al. [43] самкам и самцам крыс Wistar вводили перорально НЧ (диаметром 38–67 нм) или МЧ (132–267 нм) TiO_2 на протяжении 5 суток. При этом только в почках и селезенке были выявлены следовые (не более 0,001 % от введенной дозы) количества Ti, что находилось вблизи порога чувствительности метода. L. Martins et al. [44] не выявили накопления Ti в печени, почках и крови после 45-суточного введения НЧ самцам крыс Wistar в дозе 0,5 мг/кг м.т. Отсутствие бионакопления во внутренних органах было также показано в исследовании E.M. Donner et al. [45], в котором крысам однократно вводили 6 видов НЧ и МЧ анатазы или рутила в дозе от 500 до 2000 мг/кг м.т., а также в работе N. Gu et al. [46], в которой МЧ TiO_2 вводили мышам в дозе 64 мг/кг м.т.

Таким образом, использование химического анализа, даже такого высокочувствительного, как ICP-MS, не позволило получить однозначного результата о возможности всасывания НЧ TiO_2 из ЖКТ и накопления в органах и тканях. Частично это может быть объяснено артефактами, связанными с собственным фоновым содержанием Ti в биологических объектах, в силу чего величина его избыточного поступления в органы и ткани в составе НЧ может быть измерена только с очень большой погрешностью. С другой стороны, часть вышеупомянутых негативных результатов может объясняться неудачным выбором дозы наноматериала (слишком низкая или, наоборот, слишком высокая, приводя-

щая к тотальной агрегации НЧ), либо недостаточным временем экспозиции. Прояснить эту неопределенность могло бы исследование с использованием НЧ, несущих радиоизотопную метку, однако Ti относится к химическим элементам, у которых отсутствуют достаточно долгоживущие радиоизотопы. Попытка пометить НЧ TiO_2 изотопом йода [23] оказалась безуспешной, поскольку эта метка легко отсоединялась от НЧ в биологическом окружении. В работах Ю.П. Бузулукова и др. [47, 48] НЧ рутила были помечены радиоизотопом скандия путем бомбардировки быстрыми нейтронами с энергией более 1,9 МэВ на циклотроне по реакции $^{22}\text{Ti}(n, p)^{21}\text{Sc}^{47}$. Меченые НЧ вводили крысам-самцам Wistar однократно в дозе 400 мг/кг м.т. Регистрация радиоактивности во внутренних органах не позволила выявить присутствие метки в селезенке, поджелудочной железе, гонадах, почках, легких, сердце, головном мозге, а также в моче. В печени и крови обнаружены только следовые количества метки (около 0,002 % от введенной дозы). Более 99,9 % активности экскретировалось с калом, а в остаточном костно-мышечно-кожном каркасе оставалось порядка 0,06 % введенной активности, что объясняется авторами возможностью контаминации шерсти фекалиями вокруг анального отверстия. Таким образом, единичный результат исследования радиоизотопным методом согласуется с данными тех работ, которые указывают на очень низкую (если не практически нулевую) биодоступность НЧ TiO_2 при их поступлении в ЖКТ.

Характеристика опасности.

1. Общетоксическое действие, органы-мишени.

Несмотря на, по-видимому, очень малую биодоступность НЧ и МЧ TiO_2 , в значительном числе работ выявлены признаки их общетоксического действия на организм при пероральном и внутрижелудочном введении. В хронологически первой статье J. Wang et al. [29] самцам и самкам мышей вводили НЧ (25 и 80 нм) или МЧ (150 нм) однократно в дозе 5000 мг/кг м.т. Несмотря на отсутствие признаков острой токсичности (летальности, изменения поведения животных), на секции выявлена периваскулярная дегенерация и точечный некроз гепатоцитов, сдвиги в активности ЛГД и отношения АСТ/АЛТ плазмы крови, повышение уровня мочевины, патологические изменения в почках. При однократном внутрижелудочном введении крысам Wistar НЧ TiO_2 в дозе 160–1000 мг/кг м.т. вызывали повышение уровней в моче таурина, цитрата, гиппурата, гистидина, триметиламин-N-оксида, цитруллина, α -кетоглутарата, фенилацетилглицина и ацетата, снижение лактата, бетаина, метионина, треонина, пирувата, 3-D-гидроксипирувата, холина и лейцина. Сходные метаболомные сдвиги выявлены и в плазме крови [49].

У самок линии CD-1 (ICR) 30-дневное пероральное введение НЧ анатазы в дозах от 62,5 до 250 мг/кг м.т. вызывало повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня оксида

азота, билирубина и интерлейкина-2, сдвиги в лейкоцитарной формуле крови, содержании популяций CD3 (+), CD4 (+), CD8 (+) клеток, NK-лимфоцитов, В-клеток [15].

В работе Р.В. Распопова и др. [50] растущим самцам крыс Wistar на протяжении 30 суток вводили внутрижелудочно по 1 и 100 мг/кг м.т. НЧ анатазы, рутила и МЧ пигментного TiO_2 . В наименьшей из указанных доз отмечено увеличение проницаемости стенки кишки для белковых макромолекул, повышение экскреции продукта окислительной деградации ДНК 8-охо-G, снижение содержания восстановленных тиолов и активности CYP2B1 и повышение общей активности глутатион-S-трансфераз в печени, снижение активности ЩФ в плазме крови. При этом были выявлены эффекты, как специфические для НЧ, так и проявляемые, в том числе, МЧ. При пероральной экспозиции крыс Wistar НЧ анатазы в дозах 1–10 мг/кг м.т. методами протеомики выявлена экспрессия в печени аномальной изоформы глутатион-S-трансферазы $\mu 2$, а также появление 53 и исчезновение 19 белковых пятен, которые не были точно идентифицированы [51].

При 60-суточном введении НЧ TiO_2 мышам в исследованиях Y. Cui et al. [52] показано усиление апоптоза гепатоцитов, развитие окислительного стресса, снижение экспрессии металлопротеина, белка теплового шока HSP70, P53 и трансферрина; транскриптомные изменения в экспрессии генов TLR2 и 4, IKK1, IKK2, NF- κ B, NF- κ BP52, NF- κ BP65, TNF- α , NIK, I κ B и IL-2 [30].

У крыс Wistar, получавших НЧ TiO_2 в дозе 300 мг/кг м.т., отмечали увеличение количества липоперекисей в печени, возрастание активностей АЛТ и АСТ плазмы крови при снижении активности антиоксидантных ферментов. Гистологическая картина повреждения печени включала апоптоз, центролобулярный некроз и пролиферацию клеток воспаления [53]. Изменения в экспрессии p53, BAX, каспазы-3 и -9 и Bcl-2 и признаки окислительного повреждения ДНК наблюдали в печени мышей, получавших НЧ TiO_2 в дозе 100 мг/кг м.т. на протяжении 14 суток [54].

Гепатотоксичность НЧ анатазы (21 нм) для мышей в дозе 150 мг/кг м.т. при 14-суточном эксперименте проявлялась в повышении активности трансаминаз в плазме крови, отеке печени, накоплении в ее ткани малонового диальдегида, активации печеночных макрофагов, увеличении продукции TNF- α и IL-6, экспрессии ядерного эритроид-2-связанного фактора 2 и NF- κ B при подавлении экспрессии Bcl-2 [55]. Нарушения метаболической функции печени под действием перорально вводимых НЧ анатазы размером 21 нм были выявлены в исследовании J. Yang et al. [41].

Как показано Y. Wang et al. [56], введение молодым самцам крыс Sprague – Dawley НЧ TiO_2 размером 75 нм приводит к сдвигам в обмене минеральных веществ, что проявляется в снижении

содержания Mo, Co, Mn и P в печени, а также Rb и Na в почках.

Кардиотоксичность НЧ TiO_2 в дозе 2–50 мг/кг м.т. у крыс Sprague – Dawley в эксперименте длительностью от 30 до 90 суток проявлялась в снижении интервала между систолическим и диастолическим АД, лейкоцитозе, повышении активностей лактатдегидрогеназы, а-гидроксibuтиратдегидрогеназы, содержания TNF- α и IL-6 в плазме крови [57]. Нарушения в функции сердечно-сосудистой системы наблюдали не только под действием НЧ, но и содержащего их в небольшой пропорции пигментного TiO_2 , который вводили мышам перорально в дозе до 500 мг/кг м.т. При этом в стенках коронарной артерии усиливалась как холинэргическая вазорелаксация, так и конкурирующая с ней серотонинэргическая вазоконстрикция [58].

В ряде исследований оценивали влияние наночастиц TiO_2 на состояние углеводно-энергетического обмена животных. У мышей введение НЧ анатазы (64–320 мг/кг м.т.) в течение 14 недель вызывало развитие гипергликемии, инсулиновой резистентности, возрастание фосфорилирования IRS1 и снижение – Akt под действием JNK1 и p38 MAPK соответственно. Это сопровождалось явлениями оксидантного стресса и увеличением уровня провоспалительных цитокинов [59].

При введении НЧ TiO_2 самкам мышей в дозе до 50 мг/кг м.т. в течение 14 суток развивались оксидантный стресс, гипергликемия и сдвиги в уровнях тиреоидных гормонов, эстрадиола и пролактина [60]. Возможный механизм влияния НЧ TiO_2 на углеводный обмен был исследован в работах [59, 61], где методами транскриптомики были установлены метаболические пути (KEGGs), являющиеся мишенями такого воздействия. Так, многократное пероральное введение этих НЧ мышам в дозе 50–200 мг/кг м.т. влияло на систему биотрансформации ксенобиотиков и приводило к стрессу эндоплазматического ретикулаума печени.

Степень влияния НЧ TiO_2 на животных может зависеть от их возраста и пола. В частности, было показано выраженное повышение уровня гликемии и активности глутатионпероксидазы у молодых (исходным возрастом 3 недели), но не у взрослых (6 недель) крыс-самцов Sprague – Dawley, перорально экспонированных НЧ TiO_2 в дозе 30 мг/кг м.т. на протяжении 30 суток [62]. Изменения в уровнях восстановленного глутатиона, продуктов ПОЛ, IL-1 α , IL-4 и TNF- α под действием НЧ TiO_2 в дозе до 50 мг/кг м.т. в 90-суточном эксперименте были более выражены у самок, чем у самцов мышей сопоставимого возраста [63].

Отдельно следует остановиться на работах, в которых токсичность различных форм TiO_2 при пероральном поступлении не была выявлена. N. Gu et al. [46] многократно экспонировали мышей пигментными титановыми белилами (размер МЧ более 100 нм); при этом не было выявлено гипергликемии и призна-

ков усиления ПОЛ. Исследование D.B. Warheit et al. [64], позиционируемое авторами как арбитражное, было проведено в полном соответствии с протоколами OECD № TG 407, 408, 425. При этом растущим самцам крыс вводили НЧ (73 нм) или МЧ (145; 173 нм) однократно (тест на острую токсичность) в дозе 24 000 мг/кг м.т. или многократно (28 или 90 суток) в дозах 1000 мг/кг м.т. и более. Тестирование интегральных показателей и морфологии внутренних органов не выявило каких-либо признаков токсичности. Несмотря на строгую методическую основу данного исследования, оно впоследствии подверглось критике [22], главным образом, из-за ограниченного набора исследованных показателей, а также неадекватного выбора очень высокой дозы наноматериала, при которой, предположительно, могла происходить его массивная агрегация с образованием протяженных трехмерных структур (гелеобразование) в просвете ЖКТ.

2. Генотоксичность.

При введении НЧ (33 нм) и МЧ (160 нм) TiO_2 в желудок мышей СВAB6F1 в дозах от 40 до 1000 мг/кг м.т. в течение 7 суток отмечали появление микроядер в клетках костного мозга и печени. Как МЧ, так и НЧ вызывали увеличение митотического индекса в железистой слизистой оболочке желудка и эпителии толстой кишки. В случае введения НЧ отмечалось также развитие апоптоза клеток слизистой оболочки желудка, появление многоядерных сперматид в семенниках [65]. Пятидневное введение мышам НЧ TiO_2 в дозе 5–500 мг/кг м.т. приводило к развитию апоптоза, фрагментации ДНК и мутаций в экзонах гена p53 в сочетании с биохимическими признаками оксидантного стресса в слизистой оболочке желудка [37]. У крыс Wistar пероральное введение НЧ анатазы (100–200 мг/кг м.т., 60 суток) вызывало разнообразные нарушения в системе эритроцитов крови, включая появление микроядерных клеток в сочетании с повреждением хромосом клеток костного мозга и фрагментацией ДНК, выявляемой в комет-тесте [66]. В микроядерном тесте на культуре лимфоцитов генотоксичность НЧ анатазы выявлялась в концентрации 1,6 мкг/мл, тогда как у МЧ – только при 40 мкг/мл и выше [67].

Данные, свидетельствующие об отсутствии у НЧ TiO_2 генотоксичности, были получены на крысах-самцах Sprague – Dawley, получавших НЧ анатазы (10–200 мг/кг м.т., 30 суток). В этих условиях не были выявлены хромосомные aberrации и нарушения митоза в клетках костного мозга [68]. У крыс, однократно получавших 6 видов МЧ и НЧ TiO_2 в дозах 500–2000 мг/кг м.т., в клетках костного мозга и ретикулоцитах крови не возрастало количество микроядер [69]. Наконец, согласно A.D.C. Martins et al. [44], признаков генотоксичности не было выявлено у самцов крыс линии Wistar, которым вводили низкую дозу (0,5 мг/кг м.т.) НЧ в течение 45 суток.

Таким образом, данные о наличии у НЧ TiO_2 генотоксичности являются в настоящее время про-

тиворечивыми. Эффекты прямо не коррелируют с размером частиц, дозой и сроками введения, видом животных, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

3. Иммунотоксичность.

Рассматривая специальные и отдаленные эффекты перорального введения НЧ TiO_2 , следует остановиться на их взаимодействии с иммунной системой. В работе R. Tassinari et al. [34] сообщается о наличии нарушений в структуре белой пульпы селезенки у самок (но не у самцов) крыс Sprague – Dawley при введении в желудок НЧ анатазы (1–2 мг/кг м.т.) в течение 5 суток. Эти явления сопровождались также изменениями морфологии цитовидной железы, коры надпочечников и яичников, что, по мнению авторов, указывает на развитие системного эндокринного нарушения.

У самцов крыс Wistar, иммунизированных куриным овальбумином, в эксперименте продолжительностью 28 суток НЧ рутила в дозе 100 мг/кг м.т. вызывали снижение числа незрелых клеток и В-лимфоцитов при возрастании фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови. Уровень IgG-антител у животных, получавших НЧ, был повышен, что интерпретируется авторами как ускорение созревания В-лимфоцитов в плазматических клетках при этом воздействии [70].

У мышей введение НЧ анатазы в дозе 2,5–10 мг/кг м.т. в течение 90 суток усиливало апоптоз лимфоцитов, продукцию макрофагальных воспалительных факторов MIP-1 α , MIP-2, Eotaxin, MCP-1, а также IFN- γ , VCAM-1, IL-13, IFN-индуцибельного белка-10, экспрессию CD69, тирозиновых протеинкиназ и фосфатаз, основного фактора роста фибробластов, FasI и GzmB при снижении экспрессии NKG2D, NKp46, 2B4 [33]. С использованием этой же модели показаны развитие некроза и окислительного стресса в селезенке, экспрессия циклооксигеназы-2 с ростом продукции простагландина PGE2, повышение уровней мРНК для ERK, AP-1, CRE, Akt, JNK2, MAPKs, PI3-K, c-Jun и c-Fos [32]. Сообщалось также об увеличении в крови этих животных уровней TNF- α , macrophage migration inhibitory factor, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-1 β , cross-reaction protein, TGF- β , экспрессии Vax и CYP1A1 при подавлении Bcl-2 и HSP-70 [31].

В сходных по методике 30-суточных экспериментах у мышей был выявлен отек селезенки, сопровождаемый усилением процессов ПОЛ и экспрессией гемоксигеназы-1 через p38-Nrf-2 сигнальный путь [71].

4. Репродуктивная токсичность.

Имеются, хотя и немногочисленные, экспериментальные сведения о влиянии перорально вводимых НЧ TiO_2 на репродуктивную систему млекопитающих. При 52-дневном введении самцам мышей Kunming этих НЧ размером менее 50 нм в дозе до 250 мг/кг м.т. возрастало число аномалий сперматозоидов в придатках семенников и снижалось число

сперматогенных клеток и пузырьков в семенных канальцах. Это сопровождалось снижением уровня циркулирующего тестостерона и экспрессии 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы в семенниках [72]. В экспериментах на самцах крыс Wistar 2- или 3-недельное пероральное экспонирование НЧ в дозе 50 мг/кг м.т. приводило к повышению экспрессии γ -глутамилтрансферазы и снижению c-kit и стероидогенного острого регуляторного белка (StAR). Уменьшалось общее количество образующихся сперматозоидов и возрастало число их дефектных форм. В предстательной железе и семенниках отмечались признаки окислительного стресса, снижение восстановленного глутатиона, повышение TNF- α , усиление экспрессии Fas, Vax и каспазы-3 при снижении Bcl-2. Гормональные нарушения включали повышение уровня гонадотропина и эстрадиола при снижении тестостерона [73].

У беременных самок мышей при 17-дневном (на протяжении беременности) введении НЧ TiO_2 в дозе 25–100 мг/кг м.т. развивались скелетные аномалии плодов с признаками недоразвития хрящевой ткани и снижением оссификации. Возрастало число плодов с дисплазией, отмечались случаи экзенцефалии, *spina bifida*, скрученные хвосты, сколиоз, недоразвитие ребер и грудины [40].

В отличие от этого, в исследовании D.B. Warheit et al. [74], где 6 видов НЧ и МЧ TiO_2 вводили беременным самкам крыс Wistar в дозе до 1000 мг/кг м.т., каких-либо признаков аномалий плодов выявлено не было. Информация о репродуктивной токсичности НЧ TiO_2 нуждается в дополнительных исследованиях.

5. Нейротоксичность.

Несмотря на то что надежных свидетельств о возможности транслокации перорально вводимых НЧ TiO_2 в головной мозг в настоящее время не получено, ряд исследований свидетельствует о развитии под их действием нарушений в функционировании ЦНС. Так, у мышей ICR при 60-суточном введении НЧ в дозах 5–50 мг/кг м.т. были выявлены изменения в поведенческих реакциях и памяти пространственного распознавания. В головном мозге ингибировалась активность металлозависимых АТФ-аз (ионных помп для Na^+/K^+ и $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$), ацетилхолинэстеразы и синтазы окиси азота; нарушался обмен дофамина, норэпинефрина и их метаболитов. По мнению авторов работы, указанные изменения могут быть связаны со сдвигами под действием НЧ в статусе минеральных веществ, включая уровни Ca, Mg, Na, K, Fe и Zn головного мозга [16]. На возможность влияния НЧ TiO_2 на обмен дофамина и норэпинефрина в коре головного мозга указывают также данные работы R. Shrivastava et al. [35], выполненной на мышах. Введение наноматериала при этом осуществляли однократно в дозе 500 мг/кг м.т. Значительно меньшая доза НЧ (2,5–10 мг/кг м.т.), вводимая на протяжении 90 суток, вызывала у мышей серьезные морфологические изменения в головном мозге, потерю пространственной

ориентации, снижение долгосрочной памяти в сочетании со снижением экспрессии субъединиц NR2A, В-рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), подавлением экспрессии CaMKIV, CREB-1, CREB-2 и FosB/DFosB в гиппокампе [36]. У самцов крыс Wistar очень мелкие (5–10 нм) НЧ анатазы в дозе 50–200 мг/кг м.т. при 60-суточном введении вызывали ингибирование в ЦНС активности ацетилхолинэстеразы и повышение продукции IL-6 глиальной тканью. Возрастало накопление глиального кислого фибриллярного белка GFAP в коре головного мозга [75].

6. Канцерогенность.

Как известно, НЧ TiO_2 , вводимые ингаляционным путем, могут быть канцерогенными и относятся IARC⁸ к группе веществ 2B (предположительно канцерогенны для людей) [76]. Однако возможность проявления канцерогенных свойств этими НЧ при их поступлении в ЖКТ изучена недостаточно. В единственном исследовании [77] краситель TiO_2 , представленный смесью МЧ и НЧ рутила и анатазы, вводили в составе рациона (2,5–5,0 % по массе) крысам Fischer 344 и мышам B6C3F142 в течение 103–104 недель. Частота формирования опухолей (аденом и карцином) различной локализации несколько возрастала у самок крыс, экспонированных высокой дозой препарата, при вероятности принятия нуль гипотезы $p = 0,043$, что было сочтено недостаточным для обоснования канцерогенного действия в соответствии с критерием Bonferroni. Таким образом, убедительных данных о канцерогенности TiO_2 при поступлении в ЖКТ получено не было.

7. Эффекты, оказываемые диоксидом титана в просвете кишки.

Обсуждая возможные причины и механизмы выраженной пероральной токсичности НЧ TiO_2 , следует остановиться на эффектах его воздействия в просвете ЖКТ, для проявления которых системная транслокация не является необходимым условием. При этом следует остановиться на следующих аспектах: влиянии НЧ на усвоение пищевых веществ, взаимодействии НЧ со слизистыми оболочками ЖКТ и, в особенности, с ассоциированной с ними лимфоидной тканью (GALT) и влияние на кишечный микробиом.

В остром эксперименте НЧ TiO_2 не оказывали влияния на всасывание жирных кислот клетками кишечника. Однако в хроническом эксперименте наблюдалось значительное снижение их всасывания в желудочно-кишечном тракте. Известно, что НЧ могут оказывать влияние на всасывание в желудочно-кишечном тракте минеральных веществ. Во-первых, НЧ, погружаясь в матрицу пищевого продукта, приводят к образованию комплексов с белками, жирами и углеводами и формируют «корону» на его поверхности. Такие поверхностные изменения могут влиять на биодоступность нутриентов, их растворимость, распознавание структурными элемен-

тами организма, отвечающими за процессы усвоения пищевых веществ, и, как результат, влияют на степень токсичности НЧ [78].

С использованием *in vitro* модели монослоя клеток Caco-2 В.А. Koenen et al. [24] показали, что в концентрации 10–100 мкг/мл НЧ не вызывают гибели клеток, нарушения морфологии микроворсинок и состояния плотных контактов. НЧ рутила в концентрации 100 мкг/мл не оказывали влияния на монослой клеток Caco-2 в работе М. Fisichella et al. [79]. Сходные результаты были получены и в исследовании М.Р. Jo et al. [80], где в сравнительном аспекте анализировали действие гораздо более крупных МЧ (117 и 153 нм) на слое клеток Caco2 и тонкую кишку крыс *in vivo*. В исследовании Г.Е. Онищенко и др. [27] НЧ рутила не вызывали ультраструктурных изменений в энтероцитах подвздошной кишки крысы при внутрикишечном введении.

Имеются, однако, и работы, раскрывающие способность влияния НЧ TiO_2 на кишечный эпителий. К ним относится исследование [38], в котором показано увеличение длины ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки крыс, перорально экспонированных НЧ, а также работа на клетках Caco-2, в которой наблюдали нарушение морфологии щеточной каймы под воздействием низкой концентрации (менее 0,35 мкг/мл) пигментного TiO_2 (смеси 25 % НЧ и 75 % МЧ) [81].

Результаты перечисленных работ относятся к действию НЧ на «абсорбтивный» эпителий слизистой оболочки кишки. Однако при взаимодействии НЧ с GALT, представленной лимфоидной тканью пейеровых бляшек, эффект может быть принципиально иным. Так, при действии МЧ (260 нм) и НЧ (66 нм) на самцов мышей C57Bl/6J в дозе 100 мг/кг м.т. в течение 10 суток отмечали возрастание числа CD4+ в лимфоидной ткани двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишки. По сравнению с контрольной группой увеличивалась продукция клетками пейеровых бляшек IL-4, IL-12, IL-23, TNF- α , IFN- γ и TGF- β [82]. Учитывая системный характер действия указанных противовоспалительных цитокинов, данный единичный результат представляет особый интерес при объяснении токсических эффектов НЧ TiO_2 , характеризующихся крайне низкой биодоступностью и всасываемостью в пищеварительном тракте. Однако для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования.

По данным J.J. Faust et al. [83], воздействие НЧ TiO_2 значительно снижало барьерную функцию кишки в хроническом эксперименте. При этом наблюдалось образование активных форм кислорода, активизация воспалительного процесса и увеличение активности щелочной фосфатазы. В связи со снижением поглотительной способности щеточной каймы эпителиоцитов транспорт железа, цинка и

⁸ Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer).

жирных кислот через слизистую оболочку кишки также снижался в значительной степени после воздействия наночастиц TiO_2 .

Принципиальная возможность опосредованного воздействия НЧ TiO_2 на организм человека и животных через влияние на состав и функцию компонентов кишечного микробиома вытекает из многочисленных данных о биоцидном действии этих НЧ на различные группы микроорганизмов *in vitro* (обзор основных результатов в статье [84]). Кроме того, установлено, что НЧ могут повышать степень патогенности условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав кишечной микробиоты [85]. При этом существенно, что рост различных групп микроорганизмов подавляется в неодинаковой степени, что может привести к значимому вмешательству наноматериала в тонкую настройку симбиотических и конкурентных отношений многочисленных компонентов микробиома. Однако прямые данные о способности НЧ TiO_2 влиять на кишечный микробиоценоз в естественных условиях немногочисленны.

Препараты НЧ анатазы и рутила, а также пигментного TiO_2 вводили крысам-самцам Wistar на протяжении 30 суток в дозах 1 и 100 мг/кг м.т. [86]. В указанных условиях, как при низкой, так и при высокой дозе, обнаружено возрастание количества гемолитических и общих стрептококков, стафилококков, снижение бифидобактерий. Изменения в иммунном фоне животных выражались в увеличении продукции IL-10. Выявленные изменения не были связаны с кристаллической формой и размером частиц и выявлялись как при введении НЧ, так и МЧ. В исследовании W. Dufefoi et al. [87], выполненном с использованием как МЧ, так и НЧ, изменения в состоянии микробиома *in vitro* в тесте газообразования и продукции жирных кислот C16:0, C18:0, цисC15:1w5 и цисC18:1w9c были минимальными при концентрации наноматериала 0,1–0,25 мг/мл, но сопровождалась изменением состава микробных популяций – уменьшением количества бактероидов при возрастании *Clostridium sp.* При пероральном введении мышам НЧ анатазы и рутила в период до 28 суток наблюдали развивающиеся во времени изменения в состоянии кишечного микробиома, включая такие филумы, как *Proteobacteria*, *Prevotella*, *Rhodococcus* и *Bacteroides*. Степень выраженности эффектов различалась для двух кристаллических форм НЧ и не сопровождалась видимыми изменениями в морфологии кишечной стенки [88]. Можно заключить, что поиск изменений в составе и функциональной активности кишечного микробиома под действием НЧ TiO_2 – это перспективное направление в установлении механизмов биологического действия этого мало абсорбируемого наноматериала, однако объем подобных исследований пока явно недостаточен.

8. Метаанализ данных о токсичности.

Таким образом, в общей сложности были проанализированы данные 64 источников (за период 2007–2019 гг.), удовлетворяющих критериям науч-

ной достоверности и полноты согласно МР 1.2.2522-09 (статьи в рецензируемых научных журналах, содержащие детализированное описание объекта исследования и применяемой биологической модели, выполненные с использованием количественных методов, содержащие статистически достоверные результаты и не оспоренные в последующих публикациях). Распределение работ по годам публикации представлено на рисунке (а). Используемые биологические модели включали пероральное однократное (15 работ) и многократное подострое (42) и хроническое (1) введение крысам и мышам-самцам и самкам различных линий, а также эксперименты *in vitro* на монослоях клеток кишечного эпителия и культурах микробиоты ЖКТ. В 50 статьях объектом исследования были НЧ TiO_2 , в 3 – МЧ, в 9 – МЧ и НЧ в сравнении. Из общего числа работ в 35 было выявлено неблагоприятное (токсическое) действие на организм в дозах TiO_2 от 0,1 до 1000 мг/кг м.т., в 6 – токсичность не была показана, в 27 работах полученные данные не позволили однозначно оценить LOAEL или изучалось только бионакопление. Основными органами-мишенями явились печень (17 работ), желудочно-кишечный тракт (9), селезенка и органы иммунной системы (8), а также сердце, почки, головной мозг. Особого внимания заслуживают данные о влиянии TiO_2 (в форме как НЧ, так и МЧ) на состав и биологические свойства представителей кишечной микробиоты, выявленные в четырех исследованиях. Распределение числа публикаций по оцененной величине LOAEL представлено на рисунке (б).

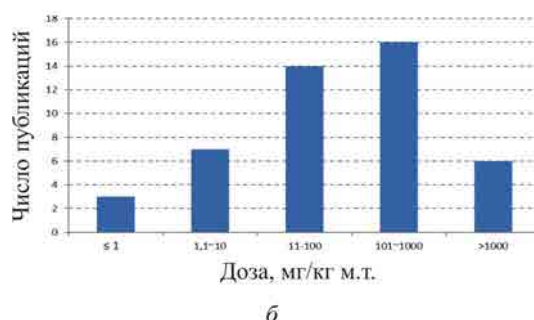
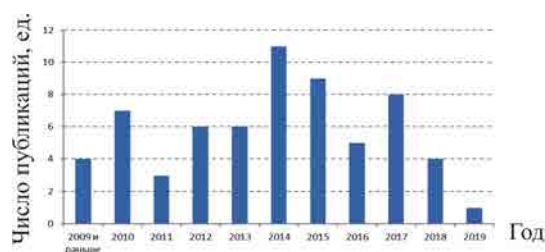


Рис. Распределение числа статей по вопросу пероральной токсичности наночастиц диоксида титана: а – по году публикации; б – по величине оцененной LOAEL

Как следует из представленных данных, в 10 из 41 учтенной публикации LOAEL составила 10 мг/кг м.т. и менее, что приблизительно соответствует 25-му перцентилю всего числа источников. Примечательно, что работы, в которых сообщалось об отсутствии у НЧ TiO_2 токсических свойств, были выполнены преимущественно с использованием очень высоких доз наноматериала (1000 мг/кг м.т. и более). Это не исключает возможность ложноотрицательного результата, обусловленного агрегацией НЧ [22]. Следует также отметить, что токсические эффекты реже наблюдались при остром (однократном) введении наноматериала животным, чем при подостром (30–90 суточном). Таким образом, со значительной степенью вероятности можно сделать вывод, что в дозе не более 10 мг/кг м.т. НЧ TiO_2 в форме как анатаза, так и рутила способны оказать неблагоприятное воздействие на организм. Органами и тканями организма, являющимися мишенями такого воздействия, являются, по-видимому, в первую очередь селезенка и иммунная система, а также слизистые оболочки желудка и тонкой кишки, печень и головной мозг. Максимальная недеятельная доза (NOAEL) TiO_2 в наноформе составляет тем самым менее 10 мг/кг м.т., что качественно согласуется со сделанными ранее оценками с использованием значительно меньшего числа источников [14].

9. Оценка риска.

Оценка неканцерогенного риска воздействия наноматериала на организм человека проводится в соответствии с МР 1.2.0038-11 «Оценка риска воздействия наноматериалов и наночастиц на организм человека»⁹ путем расчета коэффициента опасности (HQ) по формуле

$$HQ = E_d/RfD,$$

где RfD – референтный уровень безопасного воздействия, выраженный в единицах мг/кг м.т. · сут, а E_d – оцененная экспозиция в тех же единицах. Как следует из данных табл. 1, реалистической оценкой для потребления TiO_2 в качестве пищевой добавки E171 значительной частью населения является 1 мг/кг м.т. в сутки. При этом, как показано в разделе 8, NOAEL для TiO_2 в наноформе составляет не более 10 мг/кг м.т. в сутки. Для определения на основе этого результата RfD необходимо ввести два 10-кратных коэффициентов запаса, первый из которых учитывает неопределенность (расхождение в опытных данных между различными публикациями), а второй представляет собой коэффициент подобия при переносе данных, полученных с использованием мелких животных (лабораторных грызунов) на человека. Таким образом, величину RfD для TiO_2 в наноформе следует принять равной не более 0,1 мг/кг м.т. в сутки.

Таблица 2

Оценка риска диоксида титана в составе E171 при пероральном поступлении

№ п/п	Сценарий (содержание НЧ, % по массе)	Коэффициент опасности (HQ)	Риск (оценка)
1	0,3	0,03	Приемлемый
2	1,0	0,1	Приемлемый
3	10	1,0	Неприемлемый
4	100	10,0	Крайне неприемлемый

В табл. 2 представлены результаты оценки риска от перорального поступления НЧ TiO_2 с учетом четырех возможных сценариев содержания в нем НЧ. Первый из этих сценариев (оптимистический) предполагает наличие в составе E171 не более 0,3 % НЧ по массе, как это следует из данных [2, 22], а последний (предельно пессимистический) исходит из предположения о том, что весь используемый TiO_2 представлен в наноформе.

Из этих данных следует, что использование TiO_2 с содержанием НЧ более 1 % по массе может отвечать неприемлемому риску воздействия на организм.

10. Заключение и рекомендации.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют заключить, что НЧ TiO_2 в двух наиболее распространенных формах (анатаза и рутила) при введении в желудочно-кишечный тракт как однократно (в остром опыте), так и многократно оказывают разнообразное неблагоприятное воздействие на организм. Наиболее часто встречающиеся эффекты связаны с воздействием на печень, что проявляется в повреждении ткани, развитии признаков оксидантного стресса, изменениях биохимических показателей плазмы крови, а также сдвигах в протеоме и транскриптом органе. Другой мишенью воздействия является иммунная система, в частности костный мозг и селезенка, для которых наблюдаются изменения в состоянии генетического аппарата ядра клеток, сдвиги в продукции провоспалительных цитокинов и ростовых факторов. Отмечаются признаки нейротоксичности и репродуктивной токсичности НЧ, однако в этом случае величина LOAEL, как правило, оказывается существенно выше 10 мг/кг м.т. В относительном меньшинстве работ токсические эффекты НЧ TiO_2 не были выявлены. Одной из причин этого может быть выбор авторами исследования слишком высоких доз наноматериала, при которых фактором, ограничивающим проявление биологических эффектов, является массивная агрегация НЧ. В известном противоречии с разнообразными токсическими воздействиями TiO_2 в наноформе находятся данные о его,

⁹ МР 1.2.0038-11. Оценка риска воздействия наноматериалов и наночастиц на организм человека [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200097700> (дата обращения: 23.03.2019).

по-видимому, чрезвычайно низкой всасываемости и биодоступности в ЖКТ. Ключевое значение для понимания этого парадокса имеют, скорее всего, данные относительно немногочисленных работ о влиянии НЧ на кишечный микробиом. Воздействие НЧ может вызвать усиление патогенных свойств условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав микробиома кишечника. Изменение качественного и количественного состояния кишечной микрофлоры, в свою очередь, может приводить к нарушению функционирования лимфоидной ткани кишечника (GALT), кислотного баланса в просвете кишечника, пролиферации клеток воспаления, развитию гнилостных процессов. Такие воздействия способны привести к значительным сдвигам в продукции про- и противовоспалительных цитокинов, абсорбции нутриентов и биологически активных метаболитов микрофлоры, что в совокупности может объяснить многие из наблюдаемых для наноразмерного TiO_2 системных эффектов. Однако для выяснения этих важных особенностей действия как наноразмерного TiO_2 , так и, по аналогии, других мало- или полностью не абсорбируемых при пероральном введении наноматериалов (НЧ диоксида кремния, алюмосиликатные глины, углеродные нанотрубки) необходимы дополнительные исследования.

Проведенная оценка риска НЧ TiO_2 , способных поступать в организм с пищей, косметическими средствами и лекарственными препаратами, основанная на данных литературы об экспозиции человека всеми формами TiO_2 в качестве пищевой добавки E171 и экспериментальном определении величин LOAEL/NOAEL, показала, что степень риска зависит от сценария содержания НЧ в продукции. А именно при количестве НЧ 10 % и более по массе

риск может стать неприемлемым. Отсюда следует, что содержание наноразмерного материала в составе E171, используемой в пищевой продукции, нуждается в нормативном регулировании и контроле. Для этого представляется целесообразным принятие следующих мер:

1. Должна быть пересмотрена спецификация на пищевую добавку E171, ограничивающая массовое содержание в ней наноразмерного компонента величиной не более 1 %.

2. При оценке соответствия продукции, содержащей E171, заявитель должен предоставлять в обязательном порядке сведения о ее гранулометрическом составе.

3. Должны быть разработаны и внедрены в практику методы санитарно-эпидемиологического надзора, позволяющие оценивать размер частиц TiO_2 как в составе чистых образцов E171, так и в продукции.

4. Использование E171 должно быть нормативно запрещено в составе пищевой продукции, предназначенной для детей дошкольного возраста, беременных и кормящих женщин, в специализированных пищевых продуктах диетического профилактического и диетического лечебного питания.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № 0529-2019-0057 «Разработка системы качества и безопасности пищевой продукции, в том числе пищевых добавок и спиртосодержащих напитков, полученных биотехнологическими методами»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Jovanovic B. Critical review of public health regulations of titanium dioxide, a human food additive // *Integrated environmental assessment and management*. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 10–20.
2. Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population / C. Rempelberg, M.B. Heringa, G. van Donkersgoed, J. Drijvers, A. Roos, S. Westenbrink [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2016. – Vol. 10, № 10. – P. 1404–1414.
3. Titanium dioxide as food additive [Электронный ресурс] / M.-H. Ropers, H. Terrisse, M. Mercier-Bonin, B. Humbert // *IntechOpen*. – 2017. – URL: https://www.researchgate.net/publication/318776206_Titanium_Dioxide_as_Food_Additive (дата обращения: 19.03.2019).
4. Origin and fate of dietary nanoparticles and microparticles in the gastrointestinal tract / J.J. Powell, N. Faria, E. Thomas-McKay, L.C. Pele // *J. Autoimmun.* – 2010. – Vol. 34. – P. J226–J233.
5. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some food colours, emulsifiers, stabilizers, anticaking agents, and certain other substances, thirteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 27 May – 4 June 1969 [Электронный ресурс] // *World Health Organization*. – Geneva, 1970. – 31 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40773> (дата обращения: 19.03.2019).
6. Opinion of the Scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission related to the safety in use of rutile titanium dioxide as an alternative to the presently permitted anatase form // *EFSA Journal*. – 2004. – Vol. 163. – P. 1–12.
7. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive // *EFSA Journal*. – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 83.
8. Federal Register. Color additives. – Washington (DC), USA: P. Federal Register, 1966. – Vol. 8, № 21, 31. – P. 1065.
9. US Food and Drug Administration. Titanium dioxide. Washington (DC) [Электронный ресурс] // P. USFDA. Code of Federal Regulations. – 2005. – № 21, Section 73.575. – URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr1/473.575> (дата обращения: 19.03.2019).

10. Specifications and standards for foods, food additives, etc. under the Food Sanitation Act [Электронный ресурс]. – Tokyo, Japan: JETRO. Japan External Trade Organization, 2011. – URL: <http://www.jetro.go.jp/en/reports/regulations/pdf/foodext2010e.pdf> (дата обращения: 19.03.2019).
11. Food Safety and Standards. India: Food safety and standards (food product standards and food additives) regulation // Gazette of India: Extraordinary. – 2011. – Vol. 4. – P. 449–529.
12. Characterization and preliminary toxicity assay of nano-titanium dioxide additive in sugar-coated chewing gum / X.-X. Chen, B. Cheng, Y.-X. Yang, A. Cao, J.-H. Liu, L.J. Du [et al.] // *Small*. – 2013. – Vol. 9. – P. 1765–1774.
13. European Parliament. European Parliament, Council Directive on Colours, 94/36/EC // OJEC. – 1994. – P. 13–29.
14. Opinion on titanium dioxide (nano form) COLIPA n S75. Scientific Committee on Consumer Safety European Commission. S75.SCSS/1516/13 [Электронный ресурс]. – Luxembourg, 2013. – URL: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/scss_o_136.pdf (дата обращения: 19.03.2019).
15. Toxicological characteristics of nanoparticulate anatase titanium dioxide in mice / Y. Duan, J. Liu, L. Ma, N. Li, H. Liu, Wang J. [et al.] // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31. – P. 894–899.
16. Neurotoxicological effects and the impairment of spatial recognition memory in mice caused by exposure to TiO₂ nanoparticles / R. Hu, X. Gong, Y. Duan, N. Li, Y. Che, Cui Y. [et al.] // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31. – P. 8043–8050.
17. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products / A. Weir, P. Westerhoff, L. Fabricius, K. Hristovski, N. von Goetz // *Environ. Sci. Technol.* – 2012. – Vol. 46. – P. 2242–2250.
18. European Commission. Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU) [Электронный ресурс] // OJEC. – 2011. – P. L275/38–L275/40. – URL: https://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/commission-recommendation-on-the-definition-of-nanomater-18102011_en.pdf (дата обращения: 19.03.2019).
19. Characterization of titanium dioxide nanoparticles in food products: analytical methods to define nanoparticles / R.J. Peters, G. van Bommel, Z. Herrera-Rivera, H.P. Helsper, H.J. Marvin, S. Weigel [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62, № 27. – P. 6285–6293.
20. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data / H. Shi, R. Magaye, V. Castranova, J. Zhao // *Part. Fibre Toxicol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 15.
21. Dietary intake of food additives in the UK: initial surveillance (food surveillance paper 37). – London, UK: Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 1993. – 67 p.
22. Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations / M.B. Heringa, L. Geraets, J.C.H. van Eijkeren, R.J. Vandebriel, W.H. de Jong, A.G. Oomen // *Nanotoxicology*. – 2016. – Vol. 10. – P. 1515–1525.
23. Bachler G., von Goetz N., Hungerbuhler K. Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for dietary risk assessment of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticle // *Nanotoxicology*. – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 373–380.
24. Toxicity and cellular responses of intestinal cells exposed to titanium dioxide / B.A. Koenenman, Y. Zhang, P. Westerhoff, Y. Chen, J.C. Crittenden, D.G. Capco // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 225–238.
25. Biological effect of food additive titanium dioxide nanoparticles on intestine: an in vitro study / Z.M. Song, N. Chen, J.H. Liu, H. Tang, X. Deng, W.S. Xi [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* – 2015. – Vol. 35, № 10. – P. 1169–1178.
26. Cell uptake and oral absorption of titanium dioxide nanoparticles / G. Janer, E. Mas del Molino, E. Fernández-Rosas, A. Fernández, S. Vázquez-Campos // *Toxicol. Lett.* – 2014. – Vol. 228, № 2. – P. 103–110.
27. Влияние наночастиц диоксида титана на состояние слизистой оболочки тонкой кишки крыс / Г.Е. Онищенко, М.В. Ерохина, С.С. Абрамчук, К.В. Шайтан, Р.В. Распопов, В.В. Смирнова [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – Т. 154, № 8. – С. 231–237.
28. Jani P.U., McCarthy D.E., Florence A.T. Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration // *Int. J. Pharm.* – 1994. – Vol. 105. – P. 157–168.
29. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration / J. Wang, G. Zhou, C. Chen, H. Yu, T. Wang, Y. Ma [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2007. – Vol. 168, № 2. – P. 176–185.
30. Signaling pathway of inflammatory responses in the mouse liver caused by TiO₂ nanoparticles / Y. Cui, H. Liu, M. Zhou, Y. Duan, N. Li, X. Gong [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2011. – Vol. 96, № 1. – P. 221–229.
31. The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles / X. Sang, L. Zheng, Q. Sun, N. Li, Y. Cui, R. Hu [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2012. – Vol. 100A. – P. 894–902.
32. Toxicological mechanisms of nanosized titanium dioxide-induced spleen injury in mice after repeated peroral application / X. Sang, B. Li, Y. Ze, J. Hong, X. Ze, S. Gui [et al.] // *J. Agr. Food Chem.* – 2013. – Vol. 61. – P. 5590–5599.
33. Immunomodulatory effects in the spleen-injured mice following exposure to titanium dioxide nano-particles / X. Sang, M. Fei, L. Sheng, X. Zhao, X. Yu, J. Hong [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2013. – Vol. 102A. – P. 3562–3572.
34. Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen / R. Tassinari, F. Cubadda, G. Moracci, F. Aureli, M. D'Amato, M. Valeri [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 654–662.
35. Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain / R. Shrivastava, S. Raza, A. Yadav, P. Kushwaha, S.J. Flora // *Drug Chem. Toxicol.* – 2014. – Vol. 37, № 3. – P. 336–347.
36. Neurotoxic characteristics of spatial recognition damage of the hippocampus in mice following subchronic peroral exposure to TiO₂ nanoparticles / Y. Ze, L. Sheng, X. Zhao, X. Ze, X. Wang, Q. Zhou [et al.] // *J. Hazard Mater.* – 2014. – Vol. 264. – P. 219–229.
37. Mohamed H.R. Estimation of TiO₂ nanoparticle-induced genotoxicity persistence and possible chronic gastritis-induction in mice // *Food Chem. Toxicol.* – 2015. – Vol. 83. – P. 76–83.

38. Short-term oral exposure to low doses of nano-sized TiO₂ and potential modulatory effects on intestinal cells / M.G. Ammendolia, F. Iosi, F. Maranghi, R. Tassinari, F. Cubadda, F. Aureli [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2017. – Vol. 102. – P. 63–75.
39. Titanium dioxide nanoparticles increase plasma glucose via reactive oxygen species-induced insulin resistance in mice / H. Hu, Q. Guo, C. Wang, X. Ma, H. He, Y. Oh [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* – 2015. – Vol. 35, № 10. – P. 1122–1132.
40. Maternal exposure to nanosized titanium dioxide suppresses embryonic development in mice / F. Hong, Y. Zhou, X. Zhao, L. Sheng, L. Wang // *Int. J. Nanomedicine.* – 2017. – Vol. 12. – P. 6197–6204.
41. Oral administration of nano-titanium dioxide particle disrupts hepatic metabolic functions in a mouse model / J. Yang, M. Luo, Z. Tan, M. Dai, M. Xie, J. Lin [et al.] // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 49. – P. 112–118.
42. Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration / W.S. Cho, B.C. Kang, J.K. Lee, J. Jeong, J.H. Che, S.H. Seok // *Part. Fibre Toxicol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 9.
43. Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats / L. Geraets, A.G. Oomen, P. Krystek, N.R. Jacobsen, H. Wallin, M. Laurentie [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2014. – Vol. 11. – P. 30.
44. Evaluation of distribution, redox parameters, and genotoxicity in Wistar rats co-exposed to silver and titanium dioxide nanoparticles / A.D.C. Martins, L.F. Azevedo, C.C. De Souza Rocha, M.F.H. Carneiro, V.P. Venancio, M.R. De Almeida [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health A.* – 2017. – Vol. 80, № 19–21. – P. 1156–1165.
45. In vivo micronucleus studies with 6 titanium dioxide materials (3 pigment-grade & 3 nanoscale) in orally-exposed rats / E.M. Donner, A. Myhre, S.C. Brown, R. Boatman, D.B. Warheit // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 74. – P. 64–74.
46. Effects of oral administration of titanium dioxide fine-sized particles on plasma glucose in mice / N. Gu, H. Hu, Q. Guo, S. Jin, C. Wang, Y. Oh [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2015. – Vol. 86. – P. 124–131.
47. Изучение абсорбции и биораспределения наночастиц некоторых неорганических веществ, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс, с использованием метода радиоактивных индикаторов / Ю.П. Бузулуков, И.В. Гмошинский, Р.В. Распопов, В.Ф. Демин, В.Ю. Соловьев, П.Г. Кузьмин [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 5–12.
48. Nanomaterials and nanotechnologies: methods of analysis and control / I.V. Gmshinski, S.A. Khotimchenko, V.O. Popov, B.B. Dzantiev, A.V. Zherdev, V.F. Demin, Yu.P. Buzulukov // *Russian Chemical Reviews.* – 2013. – Vol. 82, № 1. – P. 48–76.
49. NMR-based metabonomic study of the sub-acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles in rats after oral administration / Q. Bu, G. Yan, P. Deng, F. Peng, H. Lin, Y. Xu [et al.] // *Nanotechnology.* – 2010. – Vol. 21, № 12. – P. 125105.
50. Токсиколого-гигиеническая характеристика НЧ диоксида титана, вводимых в виде дисперсии в желудочно-кишечный тракт крыс. Сообщение 1. Интегральные, биохимические и гематологические показатели, степень всасывания макромолекул в тонкой кишке, повреждение ДНК / Р.В. Распопов, В.М. Верников, А.А. Шумакова, Т.Б. Сенцова, Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина [и др.] // *Вопросы питания.* – 2010. – Т. 79, № 4. – С. 21–30.
51. Влияние наночастиц диоксида титана на белковый профиль микросом печени крыс / О.Н. Тананова, Е.А. Арианова, И.В. Гмошинский, И.В. Аксенов, В.Г. Згода, С.А. Хотимченко // *Вопросы питания.* – 2012. – Т. 81, № 2. – С. 18–22.
52. Hepatocyte apoptosis and its molecular mechanisms in mice caused by titanium dioxide nanoparticles / Y. Cui, X. Gong, Y. Duan, N. Li, R. Hu, H. Liu [et al.] // *J. Hazard Mater.* – 2010. – Vol. 183, № 1–3. – P. 874–880.
53. Effect of glycyrrhizic acid on titanium dioxide nanoparticles-induced hepatotoxicity in rats / M. Orazizadeh, F. Fakhradini, E. Mansouri, L. Khorsandi // *Chem. Biol. Interact.* – 2014. – Vol. 220. – P. 214–221.
54. Titanium dioxide nanoparticle-induced oxidative stress triggers DNA damage and hepatic injury in mice / R.K. Shukla, A. Kumar, N.V. Vallabani, A.K. Pandey, A. Dhawan // *Nanomedicine (London).* – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. 1423–1434.
55. Amelioration of titanium dioxide nanoparticles-induced liver injury in mice: possible role of some antioxidants / S.A. Azim, H.A. Darwish, M.Z. Rizk, S.A. Ali, M.O. Kadry // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 305–314.
56. Effects of TiO₂ nanoparticles on antioxidant function and element content of liver and kidney tissues in young and adult rats / Y. Wang, Z.J. Chen, T. Ba, J. Pu, X.X. Cui, G. Jia // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 395–399.
57. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the cardiovascular system after oral administration / Z. Chen, Y. Wang, L. Zhuo, S. Chen [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2015. – Vol. 239, № 2. – P. 123–130.
58. Vasomotor function in rat arteries after ex vivo and intragastric exposure to food-grade titanium dioxide and vegetable carbon particles / D.M. Jensen, D.V. Christophersen, M. Sheykhzade, G.F. Skovsted, J. Lykkesfeldt, R. Münter [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 12.
59. A mechanistic study to increase understanding of titanium dioxide nanoparticles-increased plasma glucose in mice / H. Hu, L. Li, Q. Guo, S. Jin, Y. Zhou, Y. Oh [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2016. – Vol. 95. – P. 175–187.
60. Canli E.G., Atli G., Canli M. Response of the antioxidant enzymes of the erythrocyte and alterations in the serum biomarkers in rats following oral administration of nanoparticles. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 50. – P. 145–150.
61. RNA sequencing analysis shows that titanium dioxide nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress, which has a central role in mediating plasma glucose in mice / H. Hu, L. Li, Q. Guo, H. Zong, Y. Yan, Y. Yin [et al.] // *Nanotoxicology.* – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. 341–356.
62. Susceptibility of young and adult rats to the oral toxicity of titanium dioxide nanoparticles / Y. Wang, Z. Chen, T. Ba, J. Pu, T. Chen, Y. Song [et al.] // *Small.* – 2013. – Vol. 9, № 9–10. – P. 1742–1752.
63. Gender difference in hepatic toxicity of titanium dioxide nanoparticles after subchronic oral exposure in Sprague-Dawley rats / Z. Chen, D. Zhou, S. Zhou, G. Jia [Электронный ресурс] // *J. Appl. Toxicol.* – 2019. DOI: 10.1002/jat.3769. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30644115> (дата обращения: 19.03.2019).
64. Warheit D.B., Brown S.C., Donner E.M. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats with nanoscale and pigment grade titanium dioxide particles // *Food Chem. Toxicol.* – 2015. – Vol. 84. – P. 208–224.

65. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice in vivo / L.P. Sycheva, V.S. Zhurkov, V.V. Iurchenko, N.O. Daugel-Dauge, M.A. Kovalenko, E.K. Krivtsova, A.D. Durnev // *Mutat. Res.* – 2011. – Vol. 726, № 1. – P. 8–14.
66. Anemia and genotoxicity induced by sub-chronic intragastric treatment of rats with titanium dioxide nanoparticles / I. Grissa, J. Elghoul, L. Ezzi, S. Chakroun, E. Kerkeni, M. Hassine [et al.] // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 2015. – Vol. 794. – P. 25–31.
67. Влияние нано- и микрочастиц диоксида титана на показатели микроядерного теста на культуре лимфоцитов человека / Л.В. Ахальцева, Н.Е. Мошков, Ф.И. Ингель, Н.А. Юрцева, В.В. Юрченко // *Гигиена и санитария.* – 2011. – № 5. – С. 61–63.
68. Genotoxic evaluation of titanium dioxide nanoparticles in vivo and in vitro / Z. Chen, Y. Wang, T. Ba, Y. Li, J. Pu, T. Chen [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2014. – Vol. 226, № 3. – P. 314–319.
69. In vivo micronucleus studies with 6 titanium dioxide materials (3 pigment-grade & 3 nanoscale) in orally-exposed rats / E.M. Donner, A. Myhre, S.C. Brown, R. Boatman, D.B. Warheit // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 74. – P. 64–74.
70. Влияние наночастиц диоксида титана на показатели иммунной системы у крыс / Е.А. Арианова, А.А. Шумакова, О.Н. Тананова, Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина, Н.Э. Шаранова [и др.] // *Вопросы питания.* – 2012. – Т. 84, № 6. – С. 47–53.
71. P38-Nrf-2 signaling pathway of oxidative stress in mice caused by nanoparticulate TiO₂ / J. Wang, N. Li, L. Zheng, S. Wang, Y. Wang, X. Zhao [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – Vol. 140. – P. 186–197.
72. Effect of pubertal nano-TiO₂ exposure on testosterone synthesis and spermatogenesis in mice / F. Jia, Z. Sun, X. Yan, B. Zhou, J. Wang // *Arch. Toxicol.* – 2014. – Vol. 88, № 3. – P. 781–788.
73. Shahin N.N., Mohamed M.M. Nano-sized titanium dioxide toxicity in rat prostate and testis: possible ameliorative effect of morin // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 334. – P. 129–141.
74. Warheit D.B., Boatman R., Brown S.C. Developmental toxicity studies with 6 forms of titanium dioxide test materials (3 pigment-different grade & 3 nanoscale) demonstrate an absence of effects in orally-exposed rats // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 73, № 3. – P. 887–896.
75. The effect of titanium dioxide nanoparticles on neuroinflammation response in rat brain / I. Grissa, S. Guezguez, L. Ezzi, S. Chakroun, A. Sallem, E. Kerkeni [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2016. – Vol. 23, № 20. – P. 20205–20213.
76. International Agency for Research on Cancer. Carbon black, titanium dioxide, and talc. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. – Lyon, France: IARC. – 2010. – Vol. 93. – P. 1–452.
77. NCI (National Cancer Institute). Bioassay of titanium dioxide for possible carcinogenicity // *Carcinogenesis Technical Report Series.* – 1979. – № 97. – P. 1–123.
78. Ingested engineered nanomaterials: state of science in nanotoxicity testing and future research needs / I.S. Sohal, K.S. O'Fallon, P. Gaines, P. Demokritou, D. Bello // *Part. Fibre Toxicol.* – 2018. – Vol. 15. – P. 29.
79. Intestinal toxicity evaluation of TiO₂ degraded surface-treated nanoparticles: a combined physico-chemical and toxicogenomics approach in Caco-2 cells / M. Fisichella, F. Berenguer, G. Steinmetz, M. Auffan, J. Rose, O. Prat // *Part. Fibre Toxicol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 18.
80. Titanium dioxide nanoparticle-biomolecule interactions influence oral absorption / M.R. Jo, J. Yu, H.J. Kim, J.H. Song, K.M. Kim, J.M. Oh, S.J. Choi // *Nanomaterials (Basel).* – 2016. – Vol. 6, № 12. – P. E225.
81. Food grade titanium dioxide disrupts intestinal brush border microvilli in vitro independent of sedimentation / J.J. Faust, K. Doudrick, Y. Yang, P. Westerhoff, D.G. Capco // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 169–188.
82. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine / C.M. Nogueira, W.M. De Azevedo, M.L. Dagli, S.H. Toma, A.Z. Leite, M.L. Lordello [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 4729–4735.
83. Titanium dioxide nanoparticle ingestion alters nutrient absorption in an in vitro model of the small intestine / Z. Guo, N.J. Martucci, F. Moreno-Olivas, E. Tako, G.J. Mahler // *NanoImpact.* – 2017. – Vol. 5. – P. 70–82.
84. Toxicity and mechanisms of action of titanium dioxide nanoparticles in living organisms / J. Hou, L. Wang, C. Wang, S. Zhang, H. Liu, S. Li, X. Wang // *J. Environ. Sci.* – 2019. – Vol. 75. – P. 40–53.
85. Fröhlich E.E., Fröhlich E. Cytotoxicity of nanoparticles contained in food on intestinal cells and the gut microbiota // *J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P. 509.
86. Токсиколого-гигиеническая характеристика НЧ диоксида титана, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс. Сообщение 2. Состояние микробиоценоза толстой кишки, продукция цитокинов, аллергическая чувствительность / С.А. Шевелева, Г.Г. Кузнецова, С.Ю. Батищева, Н.Р. Ефимочкина, В.М. Верников, В.В. Смирнова [и др.] // *Вопросы питания.* – 2010. – Т. 79, № 5. – С. 29–34.
87. Impact of food grade and nano-TiO₂ particles on a human intestinal community / W. Dudefoi, K. Moniz, E. Allen-Vercor, M.H. Ropers, V.K. Walker // *Food Chem. Toxicol.* – 2017. – Vol. 106, Pt. A. – P. 242–249.
88. Oral administration of rutile and anatase TiO₂ nanoparticles shifts mouse gut microbiota structure / J. Li, S. Yang, R. Lei, W. Gu, Y. Qin, S. Ma [et al.] // *Nanoscale.* – 2018. – Vol. 10, № 16. – P. 7736–7745.

Гмошинский И.В., Багрянцева О.В., Хотимченко С.А. Токсиколого-гигиеническая оценка наночастиц диоксида титана в составе пищевой добавки E171 (обзор данных литературы и метаанализ) // *Анализ риска здоровью.* – 2019. – № 2. – С. 145–163. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.17

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF TITANIUM DIOXIDE NANOPARTICLES AS A COMPONENT OF E171 FOOD ADDITIVE (REVIEW OF THE LITERATURE AND METAANALYSIS)

I.V. Gmshinski¹, O.V. Bagryantseva^{1,2}, S.A. Khotimchenko^{1,2}

¹Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Bldg. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

The review focuses on exposure values, biological availability, toxic effects, and risks caused by nanoparticles of TiO₂ under their oral introduction into a body as a food coloring agent or E171 food additive, or as a significant component in its structure. According to toxicological assessment performed by JECFA in 1969, TiO₂ is considered to be insignificantly hazardous. However, at present experts employed by several foreign and international organizations that deal with food safety believe that the assessment should be reviewed as there are new scientific data on adverse effects produced by nano-sized TiO₂ on a human body. Overall intake of TiO₂ by people with food products, cosmetics (tooth pastes) and medications can vary from 0.5 to 5 mg a day; children aged 3–9 and teenagers aged 10–17 are the most exposed population groups. Despite insignificant intestinal absorption of TiO₂ nano- and micro-sized particles, a lot of scientific works revealed their overall toxic effects produced on a body under oral and intragastric introduction. Detected effects produced by TiO₂ include organotoxic (mostly hepatotoxic) ones, genotoxicity, immune toxicity, reproductive toxicity, and neurotoxicity. Still, there haven't been any data on carcinogenic effects produced by TiO₂ when it is introduced into the gastrointestinal tract. Presumably, some effects produced by TiO₂ nanoparticles are mediated by their local impacts on the lymphoid tissue associated with an intestinal mucosa as well as on the structure and activity of intestinal microbiocenosis, and nanoparticles are not necessarily absorbed in the intestines in the process. We performed meta-analysis of 64 articles (published over 2007–2019) which complied with criteria related to scientific authenticity and completeness; the meta-analysis revealed that a probable NOAEL for nano-sized TiO₂ amounted to less than 10 mg/kg of body weight a day, and a daily reference safe dose of the substance is estimated as being equal to 0.1 mg/kg of body weight. Given all the above-mentioned, a risk caused by TiO₂ intake as E171 food additive depends on nanoparticles fracture in its composition and it can be unacceptably high if this fracture exceeds 10 % of the overall TiO₂ mass. Therefore, it is necessary to control and regulate TiO₂ nanoparticles contents in the structure of E171 food additive that is applied in food industry.

Key words: titanium dioxide, food additive, nanoparticles, exposure, biological availability, toxicity, intestinal microbiocenosis, risks.

References

1. Jovanovic B. Critical review of public health regulations of titanium dioxide, a human food additive. *Integrated environmental assessment and management*, 2014, vol. 11, no. 1, pp. 10–20.
2. Rompelberg C., Heringa M.B., van Donkersgoed G., Drijvers J., Roos A., Westenbrink S. [et al.]. Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population. *Nanotoxicology*, 2016, vol. 10, no. 10, pp. 1404–1414.
3. Ropers M.-H., Terrisse H., Mercier-Bonin M., Humbert B. Titanium dioxide as food additive. *IntechOpen*, 2017. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318776206_Titanium_Dioxide_as_Food_Additive (19.03.2019).
4. Powell J.J., Faria N., Thomas-McKay E., Pele L.C. Origin and fate of dietary nanoparticles and microparticles in the gastrointestinal tract. *J. Autoimmun.*, 2010, vol. 34, pp. J226–J233.
5. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some food colours, emulsifiers, stabilizers, anticaking agents, and certain other substances, thirteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 27 May – 4 June 1969. Geneva: World Health Organization, 1970, 31 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40773> (19.03.2019).

© Gmshinski I.V., Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A., 2019

Ivan V. Gmshinski – Doctor of Biological Sciences, leading researcher at the Laboratory for Food Toxicity and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: gmosh@ion.ru; tel.: 8 (495) 698-53-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>).

Olga V. Bagryantseva – Doctor of Medical Sciences, Professor (Republic of Kazakhstan), leading researcher at the Laboratory for Food Toxicity and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: bagryantseva@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-54-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-2675>).

Sergey A. Khotimchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory for Food Toxicity and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: khotimchenko@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-54-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>).

6. Opinion of the Scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission related to the safety in use of rutile titanium dioxide as an alternative to the presently permitted anatase form. *EFSA Journal*, 2004, vol. 163, pp. 1–12.
7. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA Journal*, 2016, vol. 14, no. 9, pp. 83.
8. Federal Register. Color additives. Washington (DC), USA, P. Federal Register, 1966, vol. 8, no. 21, 31, pp. 1065.
9. US Food and Drug Administration. Titanium dioxide. Washington (DC). P. *USFDA. Code of Federal Regulations*, 2005, no. 21, Section 73.575. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr1/473.575> (19.03.2019).
10. Specifications and standards for foods, food additives, etc. under the Food Sanitation Act. Tokyo, Japan: JETRO. External Trade Organization, 2011. Available at: <http://www.jetro.go.jp/en/reports/regulations/pdf/foodext2010e.pdf> (19.03.2019).
11. Food Safety and Standards. India: Food safety and standards (food product standards and food additives) regulation. *Gazette of India: Extraordinary*, 2011, vol. 4, pp. 449–529.
12. Chen X.-X., Cheng B., Yang Y.-X., Cao A., Liu J.-H., L.J. Du [et al.]. Characterization and preliminary toxicity assay of nano-titanium dioxide additive in sugar-coated chewing gum. *Small*, 2013, vol. 9, pp. 1765–1774.
13. European Parliament. European Parliament, Council Directive on Colours, 94/36/EC. *OJEC*, 1994, pp. 13–29.
14. Opinion on titanium dioxide (nano form) COLIPA n S75. Scientific Committee on Consumer Safety European Commission. S75.SCSS/1516/13. Luxembourg, 2013. Available at: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/scss_o_136.pdf (19.03.2019).
15. Duan Y., Liu J., Ma L., Li N., Liu H., Wang J. [et al.]. Toxicological characteristics of nanoparticulate anatase titanium dioxide in mice. *Biomaterials*, 2010, vol. 31, pp. 894–899.
16. Hu R., Gong X., Duan Y., Li N., Che Y., Cui Y. [et al.]. Neurotoxicological effects and the impairment of spatial recognition memory in mice caused by exposure to TiO₂ nanoparticles. *Biomaterials*, 2010, vol. 31, pp. 8043–8050.
17. Weir A., Westerhoff P., Fabricius L., Hristovski K., von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ. Sci. Technol.*, 2012, vol. 46, pp. 2242–2250.
18. European Commission. Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU). *OJEC*, 2011, pp. L275/38–L275/40. Available at: https://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/commission-recommendation-on-the-definition-of-nanomater-18102011_en.pdf (19.03.2019).
19. Peters R.J., van Bommel G., Herrera-Rivera Z., Helsper H.P., Marvin H.J., Weigel S., [et al.]. Characterization of titanium dioxide nanoparticles in food products: analytical methods to define nanoparticles. *J. Agric. Food Chem.*, 2014, vol. 62, no. 27, pp. 6285–6293.
20. Shi H., Magaye R., Castranova V., Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle Fibre Toxicol.*, 2013, vol. 10, pp. 15.
21. Dietary intake of food additives in the UK: initial surveillance (food surveillance paper 37). London, UK: Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 1993, 67 p.
22. Heringa M.B., Geraets L., van Eijkeren J.C.H., Vandebriel R.J., de Jong W.H., Oomen A.G. Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. *Nanotoxicology*, 2016, vol. 10, pp. 1515–1525.
23. Bachler G., von Goetz N., Hungerbühler K. Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for dietary risk assessment of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticle. *Nanotoxicology*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 373–380.
24. Koenenman B.A., Zhang Y., Westerhoff P., Chen Y., Crittenden J.C., Capco D.G. Toxicity and cellular responses of intestinal cells exposed to titanium dioxide. *Cell. Biol. Toxicol.*, 2010, vol. 26, no. 3, pp. 225–238.
25. Song Z.M., Chen N., Liu J.H., Tang H., X. Deng, W.S. Xi [et al.]. Biological effect of food additive titanium dioxide nanoparticles on intestine: an in vitro study. *J. Appl. Toxicol.*, 2015, vol. 35, no. 10, pp. 1169–1178.
26. Janer G., Mas del Molino E., Fernández-Rosas E., Fernández A., Vázquez-Campos S. Cell uptake and oral absorption of titanium dioxide nanoparticles. *Toxicol. Lett.*, 2014, vol. 228, no. 2, pp. 103–110.
27. Onishchenko G.E., Erokhina M.V., Abramchuk S.S., Shaytan K.V., Raspopov R.V., Smirnova V.V. [et al.]. The effect of titanium dioxide nanoparticles on the state of the small intestinal mucosa of rats. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2012, vol. 154, no. 8, pp. 231–237 (in Russian).
28. Jani P.U., McCarthy D.E., Florence A.T. Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration. *Int. J. Pharm.*, 1994, vol. 105, pp. 157–168.
29. Wang J., Zhou G., Chen C., Yu H., Wang T., Ma Y. [et al.]. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol. Lett.*, 2007, vol. 168, no. 2, pp. 176–185.
30. Cui Y., Liu H., Zhou M., Duan Y., Li N., Gong X. [et al.]. Signaling pathway of inflammatory responses in the mouse liver caused by TiO₂ nanoparticles. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2011, vol. 96, no. 1, pp. 221–229.
31. Sang X., Zheng L., Sun Q., Li N., Cui Y., Hu R. [et al.]. The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2012, vol. 100A, pp. 894–902.
32. Sang X., Li B., Ze Y., Hong J., Ze X., Gui S. [et al.]. Toxicological mechanisms of nanosized titanium dioxide-induced spleen injury in mice after repeated peroral application. *J. Agr. Food Chem.*, 2013, vol. 61, pp. 5590–5599.
33. Sang X., Fei M., Sheng L., Zhao X., Yu X., Hong J. [et al.]. Immunomodulatory effects in the spleen-injured mice following exposure to titanium dioxide nano-particles. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2013, vol. 102A, pp. 3562–3572.
34. Tassinari R., Cubadda F., Moracci G., Aureli F., D'Amato M., Valeri M. [et al.]. Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen. *Nanotoxicology*, 2014, vol. 8, no. 6, pp. 654–662.
35. Shrivastava R., Raza S., Yadav A., Kushwaha P., Flora S.J. Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *Drug. Chem. Toxicol.*, 2014, vol. 37, no. 3, pp. 336–347.

36. Ze Y., Sheng L., Zhao X., Ze X., Wang X., Zhou Q. [et al.]. Neurotoxic characteristics of spatial recognition damage of the hippocampus in mice following subchronic peroral exposure to TiO₂ nanoparticles. *J. Hazard Mater.*, 2014, vol. 264, pp. 219–229.
37. Mohamed H.R. Estimation of TiO₂ nanoparticle-induced genotoxicity persistence and possible chronic gastritis-induction in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, vol. 83, pp. 76–83.
38. Ammendolia M.G., Iosi F., Maranghi F., Tassinari R., Cubadda F., Aureli F. [et al.]. Short-term oral exposure to low doses of nano-sized TiO₂ and potential modulatory effects on intestinal cells. *Food Chem. Toxicol.*, 2017, vol. 102, pp. 63–75.
39. Hu H., Guo Q., Wang C., Ma X., He H., Oh Y. [et al.]. Titanium dioxide nanoparticles increase plasma glucose via reactive oxygen species-induced insulin resistance in mice. *J. Appl. Toxicol.*, 2015, vol. 35, no. 10, pp. 1122–1132.
40. Hong F., Zhou Y., Zhao X., Sheng L., Wang L. Maternal exposure to nanosized titanium dioxide suppresses embryonic development in mice. *Int. J. Nanomedicine*, 2017, vol. 12, pp. 6197–6204.
41. Yang J., Luo M., Tan Z., Dai M., Xie M., Lin J. [et al.]. Oral administration of nano-titanium dioxide particle disrupts hepatic metabolic functions in a mouse model. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2017, vol. 49, pp. 112–118.
42. Cho W.S., Kang B.C., Lee J.K., Jeong J., Che J.H., Seok S.H. Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration. *Part. Fibre Toxicol.*, 2013, vol. 10, p. 9.
43. Geraets L., Oomen A.G., Krystek P., Jacobsen N.R., Wallin H., Laurentie M. [et al.]. Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats. *Part. Fibre Toxicol.*, 2014, vol. 11, p. 30.
44. Martins A.D.C., Azevedo L.F., De Souza Rocha C.C., Carneiro M.F.H., Venancio V.P., De Almeida M.R. [et al.]. Evaluation of distribution, redox parameters, and genotoxicity in Wistar rats co-exposed to silver and titanium dioxide nanoparticles. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2017, vol. 80, no. 19–21, pp. 1156–1165.
45. Donner E.M., Myhre A., Brown S.C., Boatman R., Warheit D.B. In vivo micronucleus studies with 6 titanium dioxide materials (3 pigment-grade & 3 nanoscale) in orally-exposed rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, vol. 74, pp. 64–74.
46. Gu N., Hu H., Guo Q., Jin S., Wang C., Oh Y. [et al.]. Effects of oral administration of titanium dioxide fine-sized particles on plasma glucose in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, vol. 86, pp. 124–131.
47. Buzulukov Yu.P., Gmshinski I.V., Raspopov R.V., Demin V.F., Solov'yev V.Yu., Kuz'min P.G. [et al.]. Studies of Some Inorganic Nanoparticles after Intragastric Administration to Rats Using Radioactive. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2012, vol. 57, no. 3, pp. 5–12 (in Russian).
48. Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A., Popov V.O., Dzantiev B.B., Zherdev A.V., Demin V.F., Buzulukov Yu.P. Nanomaterials and nanotechnologies: methods of analysis and control. *Russian Chemical Reviews*, 2013, vol. 82, no. 1, pp. 48–76.
49. Bu Q., Yan G., Deng P., Peng F., Lin H., Xu Y. [et al.]. NMR-based metabonomic study of the sub-acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles in rats after oral administration. *Nanotechnology*, 2010, vol. 21, no. 12, 125105 p.
50. Raspopov R.V., Vernikov V.M., Shumakova A.A., Sentsova T.B., Trushina E.N., Mustafina O.K. [et al.]. Toxicological sanitary characterization of titanium dioxide nanoparticles introduced in gastrointestinal tract of rats. Communication 1. Integral, biochemical and hematologic indices, intestinal absorption of macro-molecules DNA damage. *Voprosy pitaniya*, 2010, vol. 79, no. 4, pp. 21–30 (in Russian).
51. Tananova O.N., Arianova E.A., Gmshinski I.V., Aksenov I.V., Zgoda V.G., Khotimchenko S.A. Influence of anatase titanium dioxide nanoparticles on protein expression profiles in rat liver microsomes. *Voprosy pitaniya*, 2012, vol. 81, no. 2, pp. 18–22 (in Russian).
52. Cui Y., Gong X., Duan Y., Li N., Hu R., Liu H. [et al.]. Hepatocyte apoptosis and its molecular mechanisms in mice caused by titanium dioxide nanoparticles. *J. Hazard Mater.*, 2010, vol. 183, no. 1–3, pp. 874–880.
53. Orazizadeh M., Fakhredini F., Mansouri E., Khorsandi L. Effect of glycyrrhizic acid on titanium dioxide nanoparticles-induced hepatotoxicity in rats. *Chem. Biol. Interact.*, 2014, vol. 220, pp. 214–221.
54. Shukla R.K., Kumar A., Vallabani N.V., Pandey A.K., Dhawan A. Titanium dioxide nanoparticle-induced oxidative stress triggers DNA damage and hepatic injury in mice. *Nanomedicine (Lond)*, 2014, vol. 9, no. 9, pp. 1423–1434.
55. Azim S.A., Darwish H.A., Rizk M.Z., Ali S.A., Kadry M.O. Amelioration of titanium dioxide nanoparticles-induced liver injury in mice: possible role of some antioxidants. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2015, vol. 67, pp. 305–314.
56. Wang Y., Chen Z.J., Ba T., Pu J., Cui X.X., Jia G. [Effects of TiO₂ nanoparticles on antioxidant function and element content of liver and kidney tissues in young and adult rats]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014, vol. 46, no. 3, pp. 395–399 (in Chinese).
57. Chen Z., Wang Y., Zhuo L., Chen S., Zhao L., Luan X. [et al.]. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the cardiovascular system after oral administration. *Toxicol. Lett.*, 2015, vol. 239, no. 2, pp. 123–130.
58. Jensen D.M., Christophersen D.V., Sheykhzade M., Skovsted G.F. [et al.]. Vasomotor function in rat arteries after ex vivo and intragastric exposure to food-grade titanium dioxide and vegetable carbon particles. *Part. Fibre Toxicol.*, 2018, vol. 15, no. 1, p. 12.
59. Hu H., Li L., Guo Q., Jin S., Zhou Y., Oh Y. [et al.]. A mechanistic study to increase understanding of titanium dioxide nanoparticles-increased plasma glucose in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2016, vol. 95, pp. 175–187.
60. Canli E.G., Atli G., Canli M. Response of the antioxidant enzymes of the erythrocyte and alterations in the serum biomarkers in rats following oral administration of nanoparticles. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2017, vol. 50, pp. 145–150.
61. Hu H., Li L., Guo Q., Zong H., Yan Y., Yin Y. [et al.]. RNA sequencing analysis shows that titanium dioxide nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress, which has a central role in mediating plasma glucose in mice. *Nanotoxicology*, 2018, vol. 12, no. 4, pp. 341–356.
62. Wang Y., Chen Z., Ba T., Pu J., Chen T., Song Y. [et al.]. Susceptibility of young and adult rats to the oral toxicity of titanium dioxide nanoparticles. *Small*, 2013, vol. 9, no. 9–10, pp. 1742–1752.
63. Chen Z., Zhou D., Zhou S., Jia G. Gender difference in hepatic toxicity of titanium dioxide nanoparticles after sub-chronic oral exposure in Sprague-Dawley rats. *J. Appl. Toxicol.*, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30644115> (19.03.2019). DOI: 10.1002/jat.3769

64. Warheit D.B., Brown S.C., Donner E.M. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats with nanoscale and pigment grade titanium dioxide particles. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, vol. 84, pp. 208–224.
65. Sycheva L.P., Zhurkov V.S., Iurchenko V.V., Dauge-Dauge N.O., Kovalenko M.A., Krivtsova E.K., Durnev A.D. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice in vivo. *Mutat. Res.* 2011, vol. 726, no. 1, pp. 8–14.
66. Grissa I., Elghoul J., Ezzi L., Chakroun S., Kerkeni E., Hassine M. [et al.]. Anemia and genotoxicity induced by subchronic intragastric treatment of rats with titanium dioxide nanoparticles. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2015, vol. 794, pp. 25–31.
67. Akhal'tseva L.V., Moshkov N.E., Ingel' F.I., Yurtseva N.A., Yurchenko V.V. Effect of titanium dioxide nano- and microparticles on the values of the micronucleus test with human whole blood. *Gigiena i sanitariya*, 2011, no. 5, pp. 61–63 (in Russian).
68. Chen Z., Wang Y., Ba T., Li Y., Pu J., Chen T. [et al.]. Genotoxic evaluation of titanium dioxide nanoparticles in vivo and in vitro. *Toxicol. Lett.*, 2014, vol. 226, no. 3, pp. 314–319.
69. Donner E.M., Myhre A., Brown S.C., Boatman R., Warheit D.B. In vivo micronucleus studies with 6 titanium dioxide materials (3 pigment-grade & 3 nanoscale) in orally-exposed rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, vol. 74, pp. 64–74.
70. Arianova E.A., Shumakova A.A., Tananova O.N., Trushina E.N., Mustafina O.K., Sharanova N.E. [et al.]. Influence of dioxide titanium nanoparticles on immune system indicators in rats. *Voprosy pitaniya*, 2012, vol. 84, no. 6, pp. 47–53 (in Russian).
71. Wang J., Li N., Zheng L., Wang S., Wang Y., Zhao X. [et al.]. P38-Nrf-2 signaling pathway of oxidative stress in mice caused by nanoparticulate TiO₂. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2011, vol. 140, pp. 186–197.
72. Jia F., Sun Z., Yan X., Zhou B., Wang J. Effect of pubertal nano-TiO₂ exposure on testosterone synthesis and spermatogenesis in mice. *Arch. Toxicol.*, 2014, vol. 88, no. 3, pp. 781–788.
73. Shahin N.N., Mohamed M.M. Nano-sized titanium dioxide toxicity in rat prostate and testis: possible ameliorative effect of morin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2017, vol. 334, pp. 129–141.
74. Warheit D.B., Boatman R., Brown S.C. Developmental toxicity studies with 6 forms of titanium dioxide test materials (3 pigment-different grade & 3 nanoscale) demonstrate an absence of effects in orally-exposed rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2015, vol. 73, no. 3, pp. 887–896.
75. Grissa I., Guezguez S., Ezzi L., Chakroun S., Sallem A., Kerkeni E. [et al.]. The effect of titanium dioxide nanoparticles on neuroinflammation response in rat brain. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2016, vol. 23, no. 20, pp. 20205–20213.
76. International Agency for Research on Cancer. Carbon black, titanium dioxide, and talc. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC*, Lyon, 2010, vol. 93, pp. 1–452.
77. NCI (National Cancer Institute). Bioassay of titanium dioxide for possible carcinogenicity. *Carcinogenesis Technical Report Series*, 1979, no. 97, pp. 1–123.
78. Sohal I.S., O'Fallon K.S., Gaines P., Demokritou P., Bello D. Ingested engineered nanomaterials: state of science in nanotoxicity testing and future research needs. *Part. Fibre Toxicol.*, 2018, vol. 15, p. 29.
79. Fisichella M., Berenguer F., Steinmetz G., Auffan M., Rose J., Prat O. Intestinal toxicity evaluation of TiO₂ degraded surface-treated nanoparticles: a combined physico-chemical and toxicogenomics approach in Caco-2 cells. *Part. Fibre Toxicol.*, 2012, vol. 9, pp. 18.
80. Jo M.R., Yu J., Kim H.J., Song J.H., Kim K.M., Oh J.M. [et al.]. Titanium dioxide nanoparticle-biomolecule interactions influence oral absorption. *Nanomaterials (Basel)*, 2016, vol. 6, no. 12, pp. E225.
81. Faust J.J., Doudrick K., Yang Y., Westerhoff P., Capco D.G. Food grade titanium dioxide disrupts intestinal brush border microvilli in vitro independent of sedimentation. *Cell. Biol. Toxicol.*, 2014, vol. 30, no. 3, pp. 169–188.
82. Nogueira C.M., De Azevedo W.M., Dagli M.L., Toma S.H., Leite A.Z., Lordello M.L. [et al.]. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, pp. 4729–4735.
83. Guo Z., Martucci N.J., Moreno-Olivas F., Tako E., Mahler G.J. Titanium dioxide nanoparticle ingestion alters nutrient absorption in an in vitro model of the small intestine. *NanoImpact*, 2017, vol. 5, pp. 70–82.
84. Hou J., Wang L., Wang C., Zhang S., Liu H., Li S. [et al.]. Toxicity and mechanisms of action of titanium dioxide nanoparticles in living organisms. *J. Environ. Sci.*, 2019, vol. 75, pp. 40–53.
85. Fröhlich E.E., Fröhlich E. Cytotoxicity of nanoparticles contained in food on intestinal cells and the gut microbiota. *J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, pp. 509.
86. Sheveleva S.A., Kuznetsova G.G., Batishcheva S.Yu., Efimochkina N.R., Vernikov V.M., Smirnova V.V. [et al.]. Toxicological sanitary characterization of titanium dioxide nanoparticles introduced in gastrointestinal tract of rats. Communication 2. Intestinal microbiocenosis condition and allergic sensitivity. *Voprosy pitaniya*, 2010, vol. 79, no. 5, pp. 29–34 (in Russian).
87. Dufeoi W., Moniz K., Allen-Vercoe E., Ropers M.H., Walker V.K. Impact of food grade and nano-TiO₂ particles on a human intestinal community. *Food Chem. Toxicol.*, 2017, vol. 106, Pt A, pp. 242–249.
88. Li J., Yang S., Lei R., Gu W., Qin Y., Ma S. [et al.]. Oral administration of rutile and anatase TiO₂ nanoparticles shifts mouse gut microbiota structure. *Nanoscale*, 2018, vol. 10, no. 16, pp. 7736–7745.

Gmshinski I.V., Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A. Toxicological and hygienic assessment of titanium dioxide nanoparticles as a component of e171 food additive (review of the literature and metaanalysis). *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 145–163. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.17.eng

Получена: 27.03.2019

Принята: 23.05.2019

Опубликована: 30.06.2019



ИНДЕКС НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ (LIPID ACCUMULATION PRODUCT, LAP) – СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОЖИРЕНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

А.М. Канева, Е.Р. Бойко

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Россия, 167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50

Ожирение является важной медико-социальной проблемой, поскольку представляет серьезную угрозу для здоровья населения вследствие частого развития тяжелых сопутствующих заболеваний. Самым опасным видом ожирения считается висцеральное ожирение. Своевременная диагностика висцерального ожирения как на скрининговых осмотрах условно здорового населения, так и у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями становится важным направлением как первичной, так и вторичной профилактики.

В обзоре рассматривается современный маркер висцерального ожирения – индекс накопления липидов (lipid accumulation product – LAP). Этот индекс, предложенный H.S. Kahn в 2005 г., рассчитывается на основании двух переменных – обхвата талии (см) и уровня триглицеридов (ммоль/л), измеренного натощак. Одновременное использование биохимического и антропометрического показателей при расчете индекса LAP позволяет не только оценивать характер распределения жира в организме, но и отражать функциональное состояние жировой ткани.

Индекс LAP широко используется в качестве маркера метаболических нарушений (метаболического синдрома, диабета, инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени) и предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, индекс LAP, обладая способностью идентифицировать фенотип ожирения, позволяет проводить градацию среди людей с избыточным весом на «метаболически здоровых» и «метаболически больных», а среди лиц с нормальным весом выявлять пациентов с метаболическим ожирением. Во многих исследованиях продемонстрировано, что индекс LAP обладает хорошим диагностическим и прогностическим потенциалом в отношении метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний и является более точным маркером кардиометаболического риска, чем общепринятые антропометрические показатели. В обзоре представлены диапазоны варьирования, половые и возрастные особенности значений индекса LAP, а также характер и степень их изменения при ряде заболеваний. Освещены преимущества и недостатки применения индекса LAP на практике.

Ключевые слова: индекс накопления липидов (LAP), обхват талии, триглицериды, индекс массы тела, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания.

Впервые термин «lipid accumulation product» (LAP) упоминается в работах H.S. Kahn [1, 2], в которых данный индекс рассматривался в качестве маркера избыточного накопления липидов у взрослых. Вычисление индекса LAP основано на двух простых показателях – обхвата талии и содержании триглицеридов в плазме крови натощак. Предложенные формулы для расчета индекса LAP выглядят следующим образом [3]:

$$\text{LAP для мужчин} = (\text{ОТ} - 65) \cdot \text{ТГ},$$

$$\text{LAP для женщин} = (\text{ОТ} - 58) \cdot \text{ТГ}, \quad (1)$$

где ОТ – обхват талии (см), ТГ – триглицериды (ммоль/л), 65 и 58 – минимальные обхваты талии у мужчин и женщин, полученные в популяционном исследовании.

Идея введения индекса LAP в практику основана на ранее опубликованных исследованиях [4, 5], установивших, что сочетание увеличенной окружности талии с повышенным содержанием триглицеридов указывает на риск развития метаболических заболеваний у человека. Однако в этих исследованиях окружность талии и содержание триглицеридов рассматривались в виде дихотомических показателей (норма и выше нормы). Тогда как вычисление индекса LAP позволяет получать количественные (непрерывные) величины, что дает более широкие возможности для аналитической обработки и интерпретации полученных данных.

Индекс LAP одновременно отражает анатомические и биохимические изменения, связанные с избыточным накоплением липидов у взрослых [3]. Повышение содержания жира в организме, как правило,

© Канева А.М., Бойко Е.Р., 2019

Канева Анастасия Михайловна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии (e-mail: amkaneva@mail.ru; тел.: 8 (8212) -24-14-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7789-4300>).

Бойко Евгений Рафаилович – доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: boiko60@inbox.ru; тел.: 8 (8212) -24-14-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-898X>).

приводит к ожирению. Ожирение рассматривается как избыток массы тела, который обычно оценивают по индексу массы тела (ИМТ). Однако ИМТ, являясь показателем отношения веса к росту человека, не учитывает тип телосложения, соотношение жировой и мышечной массы в организме, распределение жировой ткани, что значительно снижает его ценность для объективной оценки избыточности веса. Так, в исследовании, в котором приняли участие 1400 человек, были установлены значительные несоответствия между способами определения ожирения с помощью ИМТ и рентгеновской абсорбциометрией [6].

Неблагоприятные последствия ожирения связаны не столько с общим количеством жира в организме, сколько с особенностями его распределения. Выделяют три типа жировой ткани: подкожная жировая клетчатка, глубокий (подфасциальный) жировой слой, висцеральная жировая ткань. Избыточное скопление жировой ткани в верхней половине туловища и на животе приводит к абдоминальному ожирению. В свою очередь абдоминальное ожирение делится на висцеральное и подкожно-абдоминальное. Наиболее опасным типом ожирения считается абдоминальное, развивающееся на фоне чрезмерного увеличения висцеральной жировой ткани. При таком ожирении избыток висцерального жира сдавливает внутренние органы, провоцирует нарушения их функций, ухудшение кровообращения и лимфотока. Кроме того, висцеральная жировая ткань отличается от подкожной жировой клетчатки по типу адипоцитов, их эндокринной функции, липолитической активности, чувствительности к инсулину и другим гормонам. Висцеральная жировая ткань, обладая высокой липолитической активностью, способствует избыточному поступлению в портальную венозную систему и периферический кровоток большого количества свободных жирных кислот, что, в свою очередь, обуславливает развитие гипертриглицеридемии и атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, гипергликемии и гиперинсулинемии [7, 8]. Наиболее простой метод косвенного определения абдоминального типа ожирения состоит в антропометрическом измерении окружности талии. Однако измерение окружности талии не позволяет определить тип абдоминального ожирения [9, 10]. Тогда как совместное использование значений окружности талии и содержания триглицеридов в формуле для вычисления индекса LAP обеспечивает возможность применения этого индекса в качестве маркера метаболических нарушений, абдоминально-висцерального ожирения и связанных с ним заболеваний.

Индекс LAP широко используется в качестве маркера метаболического синдрома [11, 12], инсулинорезистентности [13, 14], диабета [15], неалкогольной жировой болезни печени [16, 17], гормональных нарушений [18, 19], а также риска развития гипертензии [20, 21], инсульта [22], почечной дисфункции [23, 24] и сердечно-сосудистых забо-

леваний [25]. Также данный индекс успешно применяется для идентификации лиц с высоким метаболическим риском при некоторых заболеваниях (псориазе, синдроме поликистозных яичников, гипосоматотропизме) [18, 26, 27]. Кроме того, обнаружена связь индекса LAP с атерогенностью липидного профиля крови и размерами липопротеинов [28], вязкостью крови [29], показателями давления [30, 31], геометрией левого желудочка [32], концентрацией тиреотропного гормона [33], употреблением алкоголя [34, 35], курением [36], уровнем физической активности [37, 38], уровнем аланинаминотрансферазы [39], воспалительными биомаркерами и адипонектином [40], а также с показателями общей смертности [41].

Значения индекса LAP варьируются в широком диапазоне. Среди популяционных исследований наибольшие изменения показателей индекса LAP зафиксированы у жителей Ирана (от 0,62 до 570,26 см.ммоль/л у мужчин ($n = 3682$) и от 0,56 до 620,39 см.ммоль/л у женщин ($n = 4989$)) [42]. Широкий размах значений индекса LAP также отмечался у жителей Кении (от 0 до 388,87 см.ммоль/л у мужчин ($n = 255$) и от 3,30 до 205,54 см.ммоль/л у женщин ($n = 273$)) [43], у возрастных мужчин (50–75 лет, $n = 313$) Польши (от 7,36 до 338,97 см.ммоль/л) [19] и у молодых женщин (до 40 лет, $n = 2810$) Кореи (от 0 до 252,0 см.ммоль/л) [44]. Однако значительно более широкие границы варьирования значений индекса LAP характерны для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (0,8–1020 см.ммоль/л у мужчин ($n = 3604$) и 0,7–1020 см.ммоль/л у женщин ($n = 2320$)) [41].

Согласно одним исследованиям, значения индекса LAP выше у мужчин, чем у женщин [29, 33], тогда как в других исследованиях, напротив, отмечается, что более высокие показатели этого индекса характерны для женщин [45, 46] (табл. 1). Ряд авторов заявляет об отсутствии половых различий в значениях индекса LAP [13, 43].

Учитывая большой разброс и несогласованность данных, выявить возрастные особенности изменений значений индекса LAP по результатам разных исследований не представляется возможным. Между тем изучению возрастной динамики значений индекса LAP посвящено лишь несколько работ, которые к тому же кардинально отличаются по дизайну исследований. Исследование I. Wakabayashi [47] проводилось на мужчинах ($n = 35\,684$) и женщинах ($n = 18\,793$), которых разделили на четыре возрастные группы (35–39, 40–49, 50–59 и 60–70 лет). Было установлено, что значения индекса LAP у женщин с возрастом повышались, тогда как у мужчин максимальные значения отмечались в 40–49 лет, а после снижались. Такая неоднозначная возрастная динамика показателей у мужчин и женщин приводила к тому, что значения индекса LAP у женщин были ниже, чем у мужчин в более

Таблица 1

Сравнительная оценка значений индекса LAP у мужчин и женщин согласно данным литературы

Источник	Страна	Индекс LAP (см.ммоль/л)				p
		мужчины		женщины		
		M ± SD или Me (25 %; 75 %)	n	M ± SD или Me (25 %; 75 %)	n	
C. Xia et al., 2012 [13]	Китай	25,96 (14,2; 41,97)	1510	23,99 (13,09; 40,12)	1014	0,074
G. Omuse et al., 2017 [43]	Кения	29,52 (40,95) #	255	23,97 (29,69) #	273	0,055
I. Wakabayashi, 2014 [47]	Япония	23,7 (12,1; 44,0)	35684	16,4 (8,9; 30,1)	18793	<0,01
Y. Chen et al., 2018 [33]	Китай	26,69 (34,72)	3786	22,88 (29,46)	4941	<0,001
C. Tripolino et al., 2017 [29]	Италия	42,7 ± 28,5	193	29,1 ± 16,1	151	<0,001
M.M. Abulmeaty et al., 2017 [46]	Саудовская Аравия	62,17 ± 54,64	167	77.37 ± 60.78	223	0,044
J.K. Chiang et al., 2012 [48]	Тайвань	23,0 ± 23,2	266	28,6 ± 19,3	247	0,001
H. Wang et al., 2018 [32]	Китай	21,95 (10,71; 43,60)	5179	28,31 (16,17; 50,95)	6079	<0,001
N. Motamed et al., 2016 [45]	Иран	47,34 ± 45,55	3281	58,73 ± 52,86	2516	<0,001

Примечание: данные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и 25 % и 75 % процентилей (Me (25 %; 75 %)); # – данные показаны как медиана и интерквартильный размах.

молодых возрастных группах, но выше в пожилом возрасте. В работе H.S. Kahn et al. [49] представлены средние показатели индекса LAP для двух возрастных групп (18–44 и 45–64 лет), которые составили 28,8 (15,6; 56,6) и 50,2 (30,2; 84,9) см.ммоль/л у мужчин и 20,8 (11,5; 38,4) и 47,6 (25,3; 82,8) см.ммоль/л у женщин. Сходная возрастная динамика значений индекса LAP отмечается в исследованиях S.H. Fu et al. [50] и H. Joshi et al. [51]. Средние показатели индекса LAP у жителей Китая моложе 60 лет ($n = 694$) равнялись 35,92 (20,33; 61,74) см.ммоль/л, а у лиц старше 60 лет ($n = 846$) значительно увеличивались ($p = 0,001$) до 41,55 (25,90; 66,13) см.ммоль/л [50]. У жителей Индии в группе молодых лиц (до 40 лет, $n = 1180$) индекс LAP составил $21,43 \pm 14,34$ см.ммоль/л, а в старшей возрастной группе (после 40 лет, $n = 1003$) – $31,42 \pm 18,11$ см.ммоль/л [51]. Таким образом, на основании результатов вышеприведенных исследований можно сделать вывод, что значения индекса LAP с возрастом, как правило, повышаются. Очевидно, это связано с тем, что показатели обхвата талии и содержания триглицеридов, которые используются при вычислении индекса LAP, также имеют тенденцию к увеличению с возрастом.

Среди исследований, изучающих взаимосвязь индекса LAP с различными заболеваниями, значительная часть посвящена метаболическому синдрому. В этих работах определяли диагностическую мощность (чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностические ценности) индекса LAP в прогнозировании данного заболевания и установили, что он является «идеальным» маркером для идентификации метаболического синдрома [45, 48, 52, 53]. При этом в ряде исследований было установлено, что индекс LAP является более точным предиктором метаболических нарушений по сравнению с антропометрическими измерениями (ИМТ, обхват талии) [11, 13, 45, 54]. Тем не менее некоторые исследователи рекомендуют не переоценивать прогностическую значимость

индекса LAP в отношении метаболического синдрома. При его вычислении используются показатели обхвата талии и содержания триглицеридов, которые также являются ключевыми компонентами метаболического синдрома, что может обуславливать внутреннюю связь между индексом и этим заболеванием [55]. Кроме того, имеются сведения об отсутствии преимуществ индекса LAP в сравнении с антропометрическими показателями при прогнозировании метаболических заболеваний [56, 57].

Отмечается зависимость диагностической точности индекса LAP от пола и возраста. Ряд исследователей выявлял более высокую связь значений индекса LAP с риском заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами [47, 58]. Для обоих полов диагностическая точность индекса LAP при идентификации диабета и неалкогольной жировой болезни печени значительно выше у молодых, чем у возрастных лиц [17, 47]. Напротив, точность индекса LAP в качестве маркера висцерального ожирения выше у пожилых людей [59].

Несмотря на то что в настоящее время индекс LAP широко используется для оценки кардиоваскулярного и метаболического рисков, общепринятого норматива для данного индекса не существует. В работах, как правило, рассчитываются оптимальные пороговые значения индекса LAP для прогнозирования риска развития заболеваний на основе ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). Этот метод позволяет определять пороговое значение, которое является наиболее адекватной точкой отделения одной диагностируемой группы от другой. Однако получаемые для каждого конкретного заболевания величины оптимальных пороговых значений индекса LAP сильно разнятся между исследованиями, это связано с отличием изучаемых популяций по полу, возрасту, этнической принадлежности и состоянию здоровья.

Значительная вариация наблюдается и для средних показателей индекса LAP при различных заболеваниях (табл. 2).

Таблица 2

Средние значения индекса LAP при различных заболеваниях согласно данным литературы

Источник, заболевание	Страна	Пол	Индекс LAP (см.ммоль/л)			
			контроль		опыт	
			$M \pm SD$ или Me (25 %; 75 %)	n	$M \pm SD$ или Me (25 %; 75 %)	n
R. Li et al., 2018 [12]; метаболический синдром	Китай	м + ж	21,58 \pm 15,04	617	53,47 \pm 30,22	375
Y.L. Cheng et al., 2017 [60]; метаболический синдром	Тайвань	м + ж	23,61 \pm 18,57	21233	64,22 \pm 43,52	8564
M. Mazidi et al., 2018 [14]; инсулинорезистентность	США	м + ж	53,3 \pm 0,6	17403	127,2 \pm 0,5	915
N. Kavaric et al., 2018 [57]; сахарный диабет 2-го типа	Черногория	м + ж	44,34 (38,14; 51,53)	119	82,87 (76,69; 90,73)	180
H. Dai et al., 2017 [17]; неалкогольная жировая болезнь печени	Китай	м/ж	23,7 \pm 22,0 16,6 \pm 15,5	10266 18043	62,4 \pm 59,7 49,4 \pm 41,2	8070 4080
H. Wang et al., 2017 [61]; ишемический инсульт	Китай	м/ж	35,24 (21,78; 42,93) 40,19 (15,93; 49,49)	5087 5904	43,49 (29,76; 50,27) 65,21 (31,51; 88,64)	166 188
R. Li et al., 2017 [58]; атеросклеротический стеноз внутричерепных сосудов	Китай	м/ж	31,73 \pm 36,73 37,03 \pm 25,65	339 411	32,83 \pm 28,74 45,99 \pm 37,85	56 39
H. Wang et al., 2018 [21]; гипертензия	Китай	м/ж	17,10 (8,45; 34,35) 21,79 (12,86; 38,13)	2326 3130	27,46 (13,98; 51,38) 37,27 (21,78; 64,04)	2732 2952
N. Rashid et al., 2017 [62]; синдром поликистоза яичников	Индия	ж	25,77 \pm 14,13	45	40,37 \pm 22,17	95
S. Ganguly et al., 2018 [26]; псориаз	Индия	м + ж	23,79 \pm 13,02	42	46,42 \pm 27,2	40
L. Chan et al., 2016 [18]; гипосоматотропизм	Китай	м + ж	21,30 (10,35; 32,48)	75	43,93 (18,74; 69,31)	75

Примечание: данные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и 25 % и 75 % перцентилей (Me (25 %; 75 %)).

В России индекс LAP используется редко. Вычисление индекса проводилось в одном крупномасштабном исследовании – «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), проведенного в 2012–2014 гг. в 13 регионах Российской Федерации [63, 64], а также в нескольких клинических исследованиях [65, 66]. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, охватывающего 20 878 человек в возрасте 25–64 лет (8058 мужчин и 12 820 женщин), средние значения индекса LAP у лиц без ишемической болезни сердца и сахарного диабета составили $45,5 \pm 0,88$ и $35,4 \pm 0,31$ см.ммоль/л у мужчин и женщин соответственно.

Преимуществом индекса LAP по сравнению с другими антропометрическими показателями является то, что он обеспечивает идентификацию фенотипа ожирения. Так, использование индекса LAP позволяет проводить градацию среди людей с избыточным весом на «метаболически здоровых» и «метаболически больных» [67]. В то же время среди лиц, имеющих нормальный вес, индекс LAP способствует выявлению пациентов с метаболическим ожирением [68].

При метаболически здоровом ожирении чрезмерное накопление жировых отложений не приводит к неблагоприятным метаболическим эффектам, таким как инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и гипертония. По данным литературы, в Европе распространенность метаболически здорового ожирения составляет от 10 до 45 % среди лиц с ожирением [69]. Точная диагностика фенотипа

ожирения может способствовать правильному выбору комплекса терапевтических мероприятий, направленных на снижение веса. В то же время раннее выявление метаболически «нездоровых» людей с нормальной массой тела может значительно улучшить эффективность прогнозирования и предотвращения развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, индекс LAP является маркером, отражающим совместные анатомические и биохимические изменения, связанные с избыточным накоплением липидов в организме. Это делает его удобным инструментом для выявления предрасположенности к метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям. Индекс LAP прост в использовании, не требует дорогостоящих лабораторных тестов и должен быть включен в лабораторный скрининг как ранний, точный и недорогой предиктор метаболического риска. Тем не менее диагностическая значимость, информативность и возможности практического использования индекса LAP для оценки избыточного накопления липидов в организме еще требуют дальнейшего изучения. Из слабых сторон индекса LAP можно отметить низкую сопоставимость результатов, полученных в разных исследованиях, отсутствие нормативов его оценки и трудность интерпретации данных на индивидуальном уровне.

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта № 18-7-8-7 (№ ГР АААА-А18-118012290366-9) по программе ФНИ на 2018–2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Kahn H.S. Estimating adult metabolic risk from a lipid accumulation product // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159, № 11. – P. 14.
2. Kahn H.S. The lipid accumulation product is better than body mass index for identifying diabetes // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 161, № 11. – P. 51.
3. Kahn H.S. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2005. – Vol. 5. – P. 26. DOI: 10.1186/1471-2261-5-26
4. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? / I. Lemieux, A. Pascot, C. Couillard, B. Lamarche, A. Tchernof, N. Almeras [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 2. – P. 179–184.
5. Kahn H.S., Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerols // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 78, № 5. – P. 928–934. DOI: 10.1093/ajcn/78.5.928
6. Shah N.R., Braverman E.R. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e33308. DOI: 10.1371/journal.pone.0033308
7. Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences // *Obes. Rev.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 11–18. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
8. Ebbert J.O., Jensen M.D. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 498–508. DOI: 10.3390/nu5020498
9. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk / J.P. Després, I. Lemieux, J. Bergeron, P. Pibarot, P. Mathieu, E. Larose [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 1039–1049. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.159228
10. Comparison of anthropometric indices for predicting the risk of metabolic syndrome and its components in Chinese adults: a prospective, longitudinal study / H. Wang, A. Liu, T. Zhao, X. Gong, T. Pang, Y. Zhou [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 9. – P. e016062. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016062
11. Ray L., Ravichandran K., Nanda S.K. Comparison of lipid accumulation product index with body mass index and waist circumference as a predictor of metabolic syndrome in Indian population // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 240–245. DOI: 10.1089/met.2017.0119
12. Clinical surrogate markers for predicting metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese / R. Li, Q. Li, M. Cui, Z. Yin, L. Li, T. Zhong [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 411–418. DOI: 10.1111/jdi.12708
13. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals / C. Xia, R. Li, S. Zhang, L. Gong, W. Ren, Z. Wang, Q. Li // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 66, № 9. – P. 1035–1038. DOI: 10.1038/ejcn.2012.83
14. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance / M. Mazidi, A.P. Kengne, N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, M. Banach // *J. Diabetes Complications.* – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 266–270. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.007
15. Wakabayashi I., Daimon T. A strong association between lipid accumulation product and diabetes mellitus in Japanese women and men // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 282–288. DOI: 10.5551/jat.20628
16. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis / G. Bedogni, H.S. Kahn, S. Bellentani, C. Tiribelli // *BMC Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 98. DOI: 10.1186/1471-230X-10-98
17. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults / H. Dai, W. Wang, R. Chen, Z. Chen, Y. Lu, H. Yuan // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2017. – Vol. 14. – P. 49. DOI: 10.1186/s12986-017-0206-2
18. Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in patients with adult growth hormone deficiency / L. Chan, H. Xue, Z. Xiaoya, X. Jiajia, R. Wei, L. Linman [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2016. – Vol. 124, № 4. – P. 220–224. DOI: 10.1055/s-0035-1569402
19. Lipid accumulation product (LAP) as an index of metabolic and hormonal disorders in aging men / I. Rotter, A. Rył, A. Szylińska, W. Pawlukowska, A. Lubkowska, M. Laszczyńska // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2017. – Vol. 125, № 3. – P. 176–182. DOI: 10.1055/s-0042-116071
20. Comparison of lipid accumulation product with body mass index as an indicator of hypertension risk among Mongolians in China / X. Gao, G. Wang, A. Wang, T. Xu, W. Tong, Y. Zhang // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 308–314. DOI: 10.1016/j.orcp.2012.02.002
21. Validity of cardiometabolic index, lipid accumulation product, and body adiposity index in predicting the risk of hypertension in Chinese population / H. Wang, Y. Chen, G. Sun, P. Jia, H. Qian, Y. Sun // *Postgrad. Med.* – 2018. – Vol. 130, № 3. – P. 325–333. DOI: 10.1080/00325481.2018.1444901
22. Lipid accumulation product and hypertension related to stroke: a 9.2-year prospective study among Mongolians in China / C. Zhong, W. Xia, X. Zhong, T. Xu, H. Li, M. Zhang [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23, № 7. – P. 830–838. DOI: 10.5551/jat.33514
23. Visceral adiposity and renal function: an observational study from SPECT-China / K. Zhang, Q. Li, Y. Chen, N. Wang, Y. Lu // *Lipids Health Dis.* – 2017. – Vol. 16. – P. 205. DOI: 10.1186/s12944-017-0597-0
24. Visceral adiposity index and lipid accumulation product index: two alternate body indices to identify chronic kidney disease among the rural population in northeast China / D. Dai, Y. Chang, Y. Chen, S. Chen, S. Yu, X. Guo, Y. Sun // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2016. – Vol. 13, № 12. – P. 1231. DOI: 10.3390/ijerph13121231
25. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: The ATTICA study / I. Kyrou, D.B. Panagiotakos, G.M. Koulis, E. Georgousopoulou, C. Chrysoshoou, C. Tsigos [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 279. – P. 10–16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.015
26. Lipid accumulation product index as visceral obesity indicator in psoriasis: a case-control study / S. Ganguly, L. Ray, S. Kuruvila, S.K. Nanda, K. Ravichandran // *Indian J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 63, № 2. – P. 136–140. DOI: 10.4103/ijid.IJD_315_16

27. Glintborg D., Andersen M. Medical comorbidity in polycystic ovary syndrome with special focus on cardiometabolic, autoimmune, hepatic and cancer diseases: an updated review // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 29, № 6. – P. 390–396. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000410
28. Is lipid accumulation product associated with an atherogenic lipoprotein profile in Brazilian subjects? / F.C. Cartolano, C. Pappiani, M.C.P. Freitas, A.M. Figueiredo Neto, A.A.F. Carioca, N.R.T. Damasceno // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2018. – Vol. 110, № 4. – P. 339–347. DOI: 10.5935/abc.20180054
29. Body fat and blood rheology: Evaluation of the association between different adiposity indices and blood viscosity / C. Tripolino, C. Irace, C. Carallo, F.B. Scavelli, A. Gnasso // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 241–248. DOI: 10.3233/CH-16172
30. Wakabayashi I. Associations of blood lipid-related indices with blood pressure and pulse pressure in middle-aged men // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 22–28. DOI: 10.1089/met.2014.0093
31. Bhargava A. Dietary modifications and lipid accumulation product are associated with systolic and diastolic blood pressures in the women's health trial: Feasibility study in minority populations // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – Vol. 20, № 6. – P. 50. DOI: 10.1007/s11906-018-0846-2
32. Gender-specific contribution of cardiometabolic index and lipid accumulation product to left ventricular geometry change in general population of rural China / H. Wang, Y. Sun, Z. Li, X. Guo, S. Chen, N. Ye [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 62. DOI: 10.1186/s12872-018-0798-0
33. Thyroid stimulating hormone within the reference range is associated with visceral adiposity index and lipid accumulation product: A population-based study of SPECT-China / Y. Chen, Y. Chen, N. Wang, C. Chen, X. Nie, Q. Li [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2018. – Vol. 50, № 1. – P. 29–36. DOI: 10.1055/s-0043-122235
34. Wakabayashi I. Associations between heavy alcohol drinking and lipid-related indices in middle-aged men // *Alcohol.* – 2013. – Vol. 47, № 8. – P. 637–642. DOI: 10.1016/j.alcohol.2013.10.001
35. Effects of smoking and alcohol consumption on lipid profile in male adults in northwest rural China / X.X. Li, Y. Zhao, L.X. Huang, H.X. Xu, X.Y. Liu, J.J. Yang [et al.] // *Public Health.* – 2018. – Vol. 157. – P. 7–13. DOI: 10.1016/j.puhe.2018.01.003
36. Wakabayashi I. Smoking and lipid-related indices in patients with diabetes mellitus // *Diabet Med.* – 2014. – Vol. 31, № 7. – P. 868–878. DOI: 10.1111/dme.12430
37. Associations of objectively measured sedentary behavior, light activity, and markers of cardiometabolic health in young women / A.N. Green, R. McGrath, V. Martinez, K. Taylor, D.R. Paul, C.A. Vella // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2014. – Vol. 114, № 5. – P. 907–919. DOI: 10.1007/s00421-014-2822-0
38. Mario F.M., Graff S.K., Spritzer P.M. Habitual physical activity is associated with improved anthropometric and androgenic profile in PCOS: a cross-sectional study // *J. Endocrinol. Invest.* – 2017. – Vol. 40, № 4. – P. 377–384. DOI: 10.1007/s40618-016-0570-1
39. The lipid accumulation product is highly related to serum alanine aminotransferase level in male adults / B.L. Ji, R. Li, S.H. Zhang, L.L. Gong, Z.H. Wang, W. Ren, Q.F. Li // *Nutr. Res.* – 2012. – Vol. 32, № 8. – P. 581–587. DOI: 10.1016/j.nutres.2012.06.019
40. Accuracy of plasma interleukin-18 and adiponectin concentrations in predicting metabolic syndrome and cardiometabolic disease risk in middle-age Brazilian men / A. De Oliveira, H.H. Hermsdorff, P.G. Cocate, E.C. Santos, J. Bressan, A.J. Natali // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2015. – Vol. 40, № 10. – P. 1048–1055. DOI: 10.1139/apnm-2014-0487
41. The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database study / A.G. Ioachimescu, D.M. Brennan, B.M. Hoar, B.J. Hoogwerf // *Obesity (Silver Spring).* – 2010. – Vol. 18, № 9. – P. 1836–1844. DOI: 10.1038/oby.2009.453
42. Bozorgmanesh M., Hadaegh F., Azizi F. Diabetes prediction, lipid accumulation product, and adiposity measures; 6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study // *Lipids Health Dis.* – 2010. – Vol. 9. – P. 45. DOI: 10.1186/1476-511X-9-45
43. Metabolic syndrome and its predictors in an urban population in Kenya: A cross sectional study / G. Omuse, D. Maina, M. Hoffman, J. Mwangi, C. Wambua, E. Kagotho [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 37. DOI: 10.1186/s12902-017-0188-0
44. Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J. The lipid accumulation product as a useful index for identifying abnormal glucose regulation in young Korean women // *Diabet Med.* – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 436–442. DOI: 10.1111/dme.12052
45. Lipid accumulation product and metabolic syndrome: a population-based study in northern Iran, Amol / N. Motamed, S. Razmjou, G. Hemmasi, M. Maadi, F. Zamani // *J. Endocrinol. Invest.* – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 375–382. DOI: 10.1007/s40618-015-0369-5
46. Anthropometric and central obesity indices as predictors of long-term cardiometabolic risk among Saudi young and middle-aged men and women / M.M. Abulmeaty, A.M. Almajwal, N.K. Almadani, M.S. Aldosari, A.A. Alnajim, S.B. Ali [et al.] // *Saudi Med. J.* – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 372–380. DOI: 10.15537/smj.2017.4.18758
47. Wakabayashi I. Influence of age and gender on lipid accumulation product and its relation to diabetes mellitus in Japanese // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 431. – P. 221–226. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.002
48. Chiang J.K., Koo M. Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in Taiwanese people aged 50 and over // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2012. – Vol. 12. – P. 78. DOI: 10.1186/1471-2261-12-78
49. Differences between adiposity indicators for predicting all-cause mortality in a representative sample of United States non-elderly adults / H.S. Kahn, K.M. Bullard, L.E. Barker, G. Imperatore // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 11. – P. e50428. DOI: 10.1371/journal.pone.0050428
50. Multimarker analysis for new biomarkers in relation to central arterial stiffness and hemodynamics in a Chinese community-dwelling population / S. Fu, L. Luo, P. Ye, W. Xiao // *Angiology.* – 2015. – Vol. 66, № 10. – P. 950–956. DOI: 10.1177/0003319715573910

51. Novel indexes for diagnosing metabolic syndrome in apparently healthy Gujarati Asian Indians: a cross-sectional study / H. Joshi, K. Shah, P. Patel, J. Prajapati, M. Parmar, D. Doshi, S. Chaurushia // QJM. – 2016. – Vol. 109, № 11. – P. 717–722. DOI: 10.1093/qjmed/hcw056
52. Lipid accumulation product is related to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / S. Xiang, F. Hua, L. Chen, Y. Tang, X. Jiang, Z. Liu // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2013. – Vol. 121, № 2. – P. 115–118. DOI: 10.1055/s-0032-1333261
53. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population / M.J. Taverna, M.T. Martínez-Larrad, G.D. Frechtel, M. Serrano-Ríos // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 164, № 4. – P. 559–567. DOI: 10.1530/EJE-10-1039
54. Lipid accumulation product and insulin resistance in Iranian PCOS prevalence study / F. Hosseiniapanah, M. Barzin, H. Erfani, S. Serahati, F. Ramezani Tehrani, F. Azizi // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2014. – Vol. 81, № 1. – P. 52–57. DOI: 10.1177/2047487314558771
55. Tian S., Xu Y., Han F. Higher predictability of the lipid accumulation product than commonly used anthropometric parameters partly due to its definition // Clin. Nutr. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 909. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.001
56. Bozorgmanesh M., Hadaegh F., Azizi F. Predictive performances of lipid accumulation product vs. adiposity measures for cardiovascular diseases and all-cause mortality, 8.6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study // Lipids Health Dis. – 2010. – Vol. 9. – P. 100. DOI: 10.1186/1476-511X-9-100
57. Kavaric N., Klisic A., Ninic A. Are visceral adiposity index and lipid accumulation product reliable indices for metabolic disturbances in patients with type 2 diabetes mellitus? // J. Clin. Lab. Anal. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. e22283. DOI: 10.1002/jcla.22283
58. Visceral adiposity index, lipid accumulation product and intracranial atherosclerotic stenosis in middle-aged and elderly Chinese / R. Li, Q. Li, M. Cui, Z. Ying, L. Li, T. Zhong [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 7951. DOI: 10.1038/s41598-017-07811-7
59. Evaluation of the accuracy of anthropometric clinical indicators of visceral fat in adults and elderly / A.K. Roriz, L.C. Passos, C.C. De Oliveira, M. Eickemberg, P.A. Moreira, L.R. Sampaio // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e103499. DOI: 10.1371/journal.pone.0103499
60. Fatty liver index and lipid accumulation product can predict metabolic syndrome in subjects without fatty liver disease / Y.L. Cheng, Y.J. Wang, K.H. Lan, T.I. Huo, Y.H. Huang, C.W. Su [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. – 2017. – Vol. 2017. – P. 9279836. DOI: 10.1155/2017/9279836
61. Usefulness of cardiometabolic index for the estimation of ischemic stroke risk among general population in rural China / H. Wang, Y. Chen, X. Guo, Y. Chang, Y. Sun // Postgrad. Med. – 2017. – Vol. 129, № 8. – P. 834–841. DOI: 10.1080/00325481.2017.1375714
62. Association of IL-1 β , IL-1Ra and FABP1 gene polymorphisms with the metabolic features of polycystic ovary syndrome / N. Rashid, A. Nigam, P. Saxena, S.K. Jain, S. Wajid // Inflamm. Res. – 2017. – Vol. 66, № 7. – P. 621–636. DOI: 10.1007/s00011-017-1045-3
63. Основные антропометрические индексы и сахарный диабет 2 типа в российской популяции / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова, С.Е. Евстифеева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 725–732.
64. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.А. Муромцева, Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, А.В. Капустина, С.Е. Евстифеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 11–16.
65. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Новый маркер метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 1. – С. 84–86.
66. Корноухова Л.А. Значение предикторов кардиоваскулярных нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и различными компонентами метаболического синдрома // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 6. – С. 51–56.
67. Lipid accumulation product (LAP) as a criterion for the identification of the healthy obesity phenotype in postmenopausal women / F. Lwow, D. Jedrzejuk, A. Milewicz, L. Szmigiero // Exp Gerontol. – 2016. – Vol. 82. – P. 81–87. DOI: 10.1016/j.exger.2016.06.007
68. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype / T. Du, X. Yu, J. Zhang, X. Sun // Acta Diabetol. – 2015. – Vol. 52, № 5. – P. 855–863. DOI: 10.1007/s00592-015-0715-2
69. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article / H. Lin, L. Zhang, R. Zheng, Y. Zheng // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 47. – P. e8838. DOI: 10.1097/MD.0000000000008838

Канева А.М., Бойко Е.Р. Индекс накопления липидов (lipid accumulation product, LAP) – современный клинко-биохимический маркер ожирения у человека // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 164–174. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.18



LIPID ACCUMULATION PRODUCT OR LAP AS AN UP-TO-DATE CLINICAL BIOCHEMICAL MARKER OF HUMAN OBESITY

A.M. Kaneva, E.R. Bojko

Institute of Physiology, Komi Science Centre, the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
50 Pervomaiskaya Str., Syktyvkar, 167982, Russian Federation

Obesity is a grave medical and social problem causing significant hazards for human health due to frequent occurrence of grave concomitant diseases. Visceral obesity is considered to be the most hazardous. Contemporary diagnostics which allows to reveal visceral obesity both during screening examinations of people who are considered to be conditionally healthy and in patients who suffer from cardiovascular diseases is becoming a very promising trend both in primary and secondary prevention.

The review focuses on an up-to-date marker used to detect visceral obesity, namely, lipid accumulation product or LAP. This index was first introduced by Kahn H.S. in 2005 and is calculated on the basis of two variables, waist circumference (cm) and fasting concentration of triglycerides (mmol/l). When a biochemical and an anthropometric parameter are applied simultaneously to calculate LAP, it allows not only to assess how fats are distributed in a body but also to reflect functional state of fat tissues.

LAP index is widely used as a marker showing there are metabolic disorders in a body (metabolic syndrome, diabetes, resistance to insulin, or nonalcoholic fatty liver disease) and as a cardiovascular diseases predictor. Besides, LAP index, when used to identify obesity phenotype, allows to assign people with overweight into a "metabolically healthy" category or "metabolically ill" one and to reveal patients suffering from metabolic obesity among people with normal body weight. A lot of research revealed that LAP index had a very good diagnostic and predictive potential as regards metabolic and cardiovascular diseases and was a more precise marker of cardio-metabolic risks than conventional anthropometric parameters. The review highlights LAP value ranges, its sex and age peculiarities, as well as a character and an extent to which LAP values change in case of certain diseases. It also dwells on advantages and drawbacks of LAP practical application.

Key words: lipid accumulation product (LAP), waist circumference, triglycerides, body mass index, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular diseases.

References

1. Kahn H.S. Estimating adult metabolic risk from a lipid accumulation product. *Am. J. Epidemiol.*, 2004, vol. 159, no. 11, pp. 14.
2. Kahn H.S. The lipid accumulation product is better than body mass index for identifying diabetes. *Am. J. Epidemiol.*, 2005, vol. 161, no. 11, pp. 51.
3. Kahn H.S. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*, 2005, vol. 5, pp. 26. DOI: 10.1186/1471-2261-5-26
4. Lemieux I., Pascot A., Couillard C., Lamarche B., Tchernof A., Almeras N. [et al.]. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 2, pp. 179–184.
5. Kahn H.S., Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerols. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, vol. 78, no. 5, pp. 928–934. DOI: 10.1093/ajcn/78.5.928
6. Shah N.R., Braverman E.R. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. e33308. DOI: 10.1371/journal.pone.0033308
7. Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*, 2010, vol. 11, no. 1, pp. 11–18. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
8. Ebbert J.O., Jensen M.D. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 498–508. DOI: 10.3390/nu5020498
9. Després J.P., Lemieux I., Bergeron J., Pibarot P., Mathieu P., Larose E. [et al.]. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, vol. 28, no. 6, pp. 1039–1049. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.159228

© Kaneva A.M., Bojko E.R., 2019

Anastasiya M. Kaneva – Doctor of Biological Sciences, Chief researcher at the Ecological and Medical Physiology Department (e-mail: amkaneva@mail.ru; tel.: +7 (8212) 24-14-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7789-4300>).

Evgenii R. Bojko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: boiko60@inbox.ru; tel.: +7 (8212) 24-14-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-898X>).

10. Wang H., Liu A., Zhao T., Gong X., Pang T., Zhou Y. [et al.]. Comparison of anthropometric indices for predicting the risk of metabolic syndrome and its components in Chinese adults: a prospective, longitudinal study. *BMJ Open*, 2017, vol. 7, no. 9, pp. e016062. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016062
11. Ray L., Ravichandran K., Nanda S.K. Comparison of lipid accumulation product index with body mass index and waist circumference as a predictor of metabolic syndrome in Indian population. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2018, vol. 16, no. 5, pp. 240–245. DOI: 10.1089/met.2017.0119
12. Li R., Li Q., Cui M., Yin Z., Li L., Zhong T. [et al.]. Clinical surrogate markers for predicting metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *J. Diabetes Investig.*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 411–418. DOI: 10.1111/jdi.12708
13. Xia C., Li R., Zhang S., Gong L., Ren W., Wang Z., Li Q. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2012, vol. 66, no. 9, pp. 1035–1038. DOI: 10.1038/ejcn.2012.83
14. Mazidi M., Kengne A.P., Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *J. Diabetes Complications*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 266–270. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.007
15. Wakabayashi I., Daimon T. A strong association between lipid accumulation product and diabetes mellitus in Japanese women and men. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2014, vol. 21, no. 3, pp. 282–288. DOI: 10.5551/jat.20628
16. Bedogni G., Kahn H.S., Bellentani S., Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol.*, 2010, vol. 10, pp. 98. DOI: 10.1186/1471-230X-10-98
17. Dai H., Wang W., Chen R., Chen Z., Lu Y., Yuan H. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutr. Metab. (Lond)*, 2017, vol. 14, pp. 49. DOI: 10.1186/s12986-017-0206-2
18. Chan L., Xue H., Xiaoya Z., Jiajia X., Wei R., Linman L. [et al.]. Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in patients with adult growth hormone deficiency. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2016, vol. 124, no. 4, pp. 220–224. DOI: 10.1055/s-0035-1569402
19. Rotter I., Rył A., Szylińska A., Pawlukowska W., Lubkowska A., Laszczyńska M. Lipid accumulation product (LAP) as an index of metabolic and hormonal disorders in aging men. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2017, vol. 125, no. 3, pp. 176–182. DOI: 10.1055/s-0042-116071
20. Gao X., Wang G., Wang A., Xu T., Tong W., Zhang Y. Comparison of lipid accumulation product with body mass index as an indicator of hypertension risk among Mongolians in China. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. e308–314. DOI: 10.1016/j.orcp.2012.02.002
21. Wang H., Chen Y., Sun G., Jia P., Qian H., Sun Y. Validity of cardiometabolic index, lipid accumulation product, and body adiposity index in predicting the risk of hypertension in Chinese population. *Postgrad Med.*, 2018, vol. 130, no. 3, pp. 325–333. DOI: 10.1080/00325481.2018.1444901
22. Zhong C., Xia W., Zhong X., Xu T., Li H., Zhang M. [et al.]. Lipid accumulation product and hypertension related to stroke: a 9.2-year prospective study among Mongolians in China. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2016, vol. 23, no. 7, pp. 830–838. DOI: 10.5551/jat.33514
23. Zhang K., Li Q., Chen Y., Wang N., Lu Y. Visceral adiposity and renal function: an observational study from SPECT-China. *Lipids Health Dis.*, 2017, vol. 16, pp. 205. DOI: 10.1186/s12944-017-0597-0
24. Dai D., Chang Y., Chen Y., Chen S., Yu S., Guo X., Sun Y. Visceral adiposity index and lipid accumulation product index: two alternate body indices to identify chronic kidney disease among the rural population in northeast China. *Int J. Environ. Res. Public Health*, 2016, vol. 13, no. 12, pp. 1231. DOI: 10.3390/ijerph13121231
25. Kyrou I., Panagiotakos D.B., Koulis G.M., Georgousopoulou E., Chrysoshoou C., Tsigos C. [et al.]. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: The ATTICA study. *Atherosclerosis*, 2018, vol. 279, pp. 10–16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.015
26. Ganguly S., Ray L., Kuruvila S., Nanda S.K., Ravichandran K. Lipid accumulation product index as visceral obesity indicator in psoriasis: a case-control study. *Indian J. Dermatol.*, 2018, vol. 63, no. 2, pp. 136–140. DOI: 10.4103/ijdr.IJD_315_16
27. Glinborg D., Andersen M. Medical comorbidity in polycystic ovary syndrome with special focus on cardiometabolic, autoimmune, hepatic and cancer diseases: an updated review. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2017, vol. 29, no. 6, pp. 390–396. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000410
28. Cartolano F.C., Pappiani C., Freitas M.C.P., Figueiredo Neto A.M., Carioca A.A.F., Damasceno N.R.T. Is lipid accumulation product associated with an atherogenic lipoprotein profile in Brazilian subjects? *Arq. Bras. Cardiol.*, 2018, vol. 110, no. 5, pp. 339–347. DOI: 10.5935/abc.20180054
29. Tripolino C., Irace C., Carallo C., Scavelli F.B., Gnasso A. Body fat and blood rheology: Evaluation of the association between different adiposity indices and blood viscosity. *Clin. Hemorheol Microcirc.*, 2017, vol. 65, no. 3, pp. 241–248. DOI: 10.3233/CH-16172
30. Wakabayashi I. Associations of blood lipid-related indices with blood pressure and pulse pressure in middle-aged men. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2015, vol. 13, no. 1, pp. 22–28. DOI: 10.1089/met.2014.0093
31. Bhargava A. Dietary modifications and lipid accumulation product are associated with systolic and diastolic blood pressures in the women's health trial: Feasibility study in minority populations. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2018, vol. 20, no. 6, pp. 50. DOI: 10.1007/s11906-018-0846-2
32. Wang H., Sun Y., Li Z., Guo X., Chen S., Ye N. [et al.]. Gender-specific contribution of cardiometabolic index and lipid accumulation product to left ventricular geometry change in general population of rural China. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 62. DOI: 10.1186/s12872-018-0798-0
33. Chen Y., Chen Y., Wang N., Chen C., Nie X., Li Q. [et al.]. Thyroid stimulating hormone within the reference range is associated with visceral adiposity index and lipid accumulation product: A population-based study of SPECT-China. *Horm. Metab. Res.*, 2018, vol. 50, no. 1, pp. 29–36. DOI: 10.1055/s-0043-122235
34. Wakabayashi I. Associations between heavy alcohol drinking and lipid-related indices in middle-aged men. *Alcohol*, 2013, vol. 47, no. 8, pp. 637–642. DOI: 10.1016/j.alcohol.2013.10.001

35. Li X.X., Zhao Y., Huang L.X., Xu H.X., Liu X.Y., Yang J.J. [et al.]. Effects of smoking and alcohol consumption on lipid profile in male adults in northwest rural China. *Public Health*, 2018, vol. 157, pp. 7–13. DOI: 10.1016/j.puhe.2018.01.003
36. Wakabayashi I. Smoking and lipid-related indices in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.*, 2014, vol. 31, no. 7, pp. 868–878. DOI: 10.1111/dme.12430
37. Green A.N., McGrath R., Martinez V., Taylor K., Paul D.R., Vella C.A. Associations of objectively measured sedentary behavior, light activity, and markers of cardiometabolic health in young women. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2014, vol. 114, no. 5, pp. 907–919. DOI: 10.1007/s00421-014-2822-0
38. Mario F.M., Graff S.K., Spritzer P.M. Habitual physical activity is associated with improved anthropometric and androgenic profile in PCOS: a cross-sectional study. *J. Endocrinol. Invest.*, 2017, vol. 40, no. 4, pp. 377–384. DOI: 10.1007/s40618-016-0570-1
39. Ji B.L., Li R., Zhang S.H., Gong L.L., Wang Z.H., Ren W., Li Q.F. The lipid accumulation product is highly related to serum alanine aminotransferase level in male adults. *Nutr. Res.*, 2012, vol. 32, no. 8, pp. 581–587. DOI: 10.1016/j.nutres.2012.06.019
40. De Oliveira A., Hermsdorff H.H., Cocate P.G., Santos E.C., Bressan J., Natali A.J. Accuracy of plasma interleukin-18 and adiponectin concentrations in predicting metabolic syndrome and cardiometabolic disease risk in middle-age Brazilian men. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2015, vol. 40, no. 10, pp. 1048–1055. DOI: 10.1139/apnm-2014-0487
41. Ioachimescu A.G., Brennan D.M., Hoar B.M., Hoogwerf B.J. The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database study. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, vol. 18, no. 9, pp. 1836–1844. DOI: 10.1038/oby.2009.453
42. Bozorgmanesh M., Hadaegh F., Azizi F. Diabetes prediction, lipid accumulation product, and adiposity measures: 6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study. *Lipids Health Dis.*, 2010, vol. 9, pp. 45. DOI: 10.1186/1476-511X-9-45
43. Omuse G., Maina D., Hoffman M., Mwangi J., Wambua C., Kagotho E. [et al.]. Metabolic syndrome and its predictors in an urban population in Kenya: A cross sectional study. *BMC Endocr. Disord.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 37. DOI: 10.1186/s12902-017-0188-0
44. Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J. The lipid accumulation product as a useful index for identifying abnormal glucose regulation in young Korean women. *Diabet Med.*, 2013, vol. 30, no. 4, pp. 436–442. DOI: 10.1111/dme.12052
45. Motamed N., Razmjou S., Hemmasi G., Maadi M., Zamani F. Lipid accumulation product and metabolic syndrome: a population-based study in northern Iran, Amol. *J. Endocrinol. Invest.*, 2016, vol. 39, no. 4, pp. 375–382. DOI: 10.1007/s40618-015-0369-5
46. Abulmeaty M.M., Almajwal A.M., Almadani N.K., Aldosari M.S., Alnajim A.A., Ali S.B. [et al.]. Anthropometric and central obesity indices as predictors of long-term cardiometabolic risk among Saudi young and middle-aged men and women. *Saudi. Med. J.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 372–380. DOI: 10.15537/smj.2017.4.18758
47. Wakabayashi I. Influence of age and gender on lipid accumulation product and its relation to diabetes mellitus in Japanese. *Clin. Chim. Acta.*, 2014, vol. 431, pp. 221–226. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.002
48. Chiang J.K., Koo M. Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in Taiwanese people aged 50 and over. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2012, vol. 12, pp. 78. DOI: 10.1186/1471-2261-12-78
49. Kahn H.S., Bullard K.M., Barker L.E., Imperatore G. Differences between adiposity indicators for predicting all-cause mortality in a representative sample of United States non-elderly adults. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 11, pp. e50428. DOI: 10.1371/journal.pone.0050428
50. Fu S., Luo L., Ye P., Xiao W. Multimarker analysis for new biomarkers in relation to central arterial stiffness and hemodynamics in a Chinese community-dwelling population. *Angiology*, 2015, vol. 66, no. 10, pp. 950–956. DOI: 10.1177/0003319715573910
51. Joshi H., Shah K., Patel P., Prajapati J., Parmar M., Doshi D., Chaurushia S. Novel indexes for diagnosing metabolic syndrome in apparently healthy Gujarati Asian Indians: a cross-sectional study. *QJM*, 2016, vol. 109, no. 11, pp. 717–722. DOI: 10.1093/qjmed/hcw056
52. Xiang S., Hua F., Chen L., Tang Y., Jiang X., Liu Z. Lipid accumulation product is related to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 2013, vol. 121, no. 2, pp. 115–118. DOI: 10.1055/s-0032-1333261
53. Taverna M.J., Martinez-Larrad M.T., Frechtel G.D., Serrano-Rios M. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011, vol. 164, no. 4, pp. 559–567. DOI: 10.1530/EJE-10-1039
54. Hosseinpanah F., Barzin M., Erfani H., Serahati S., Ramezani Tehrani F., Azizi F. Lipid accumulation product and insulin resistance in Iranian PCOS prevalence study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2014, vol. 81, no. 1, pp. 52–57. DOI: 10.1177/2047487314558771
55. Tian S., Xu Y., Han F. Higher predictability of the lipid accumulation product than commonly used anthropometric parameters partly due to its definition. *Clin. Nutr.*, 2017, vol. 36, no. 3, pp. 909. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.001
56. Bozorgmanesh M., Hadaegh F., Azizi F. Predictive performances of lipid accumulation product vs. adiposity measures for cardiovascular diseases and all-cause mortality, 8.6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study. *Lipids Health Dis.*, 2010, vol. 9, pp. 100. DOI: 10.1186/1476-511X-9-100
57. Kavaric N., Klisic A., Ninic A. Are visceral adiposity index and lipid accumulation product reliable indices for metabolic disturbances in patients with type 2 diabetes mellitus? *J. Clin. Lab. Anal.*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. e22283. DOI: 10.1002/jcla.22283
58. Li R., Li Q., Cui M., Ying Z., Li L., Zhong T. [et al.]. Visceral adiposity index, lipid accumulation product and intracranial atherosclerotic stenosis in middle-aged and elderly Chinese. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 7951. DOI: 10.1038/s41598-017-07811-7
59. Roriz A.K., Passos L.C., De Oliveira C.C., Eickemberg M., Moreira P.A., Sampaio L.R. Evaluation of the accuracy of anthropometric clinical indicators of visceral fat in adults and elderly. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 7, pp. e103499. DOI: 10.1371/journal.pone.0103499
60. Cheng Y.L., Wang Y.J., Lan K.H., Huo T.I., Huang Y.H., Su C.W. [et al.]. Fatty liver index and lipid accumulation product can predict metabolic syndrome in subjects without fatty liver disease. *Gastroenterol Res. Pract.*, 2017, vol. 2017, pp. 9279836. DOI: 10.1155/2017/9279836

61. Wang H., Chen Y., Guo X., Chang Y., Sun Y. Usefulness of cardiometabolic index for the estimation of ischemic stroke risk among general population in rural China. *Postgrad Med.*, 2017, vol. 129, no. 8, pp. 834–841. DOI: 10.1080/00325481.2017.1375714
62. Rashid N., Nigam A., Saxena P., Jain S.K., Wajid S. Association of IL-1 β , IL-1Ra and FABP1 gene polymorphisms with the metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Inflamm Res.*, 2017, vol. 66, no. 7, pp. 621–636. DOI: 10.1007/s00011-017-1045-3
63. Drapkina O.M., Shepel R.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A., Evstifeeva S.E. [et al.]. Anthropometric Indices and Diabetes Mellitus Type 2 in Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 725–732.
64. Shalnova S.A., Deev A.D., Muromtseva G.A., Balanova J.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E. [et al.]. Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 11–16.
65. Khripun I.A., Vorob'ev S.V., Kogan M.I. A new marker of metabolic disorders in men with type 2 diabetes. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii*, 2016, no. 1, pp. 84–86 (in Russian).
66. Kornoukhova L.A. Value of cardiovascular disorders' predictors in patients with abdominal obesity, nonalcoholic fatty liver disease and various metabolic syndrome components. *Meditinskii al'favit*, 2017, vol. 1, no. 6, pp. 51–56 (in Russian).
67. Lwow F., Jedrzejuk D., Milewicz A., Szmigiero L. Lipid accumulation product (LAP) as a criterion for the identification of the healthy obesity phenotype in postmenopausal women. *Exp. Gerontol.*, 2016, vol. 82, pp. 81–87. DOI: 10.1016/j.exger.2016.06.007
68. Du T., Yu X., Zhang J., Sun X. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta. Diabetol.*, 2015, vol. 52, no. 5, pp. 855–863. DOI: 10.1007/s00592-015-0715-2
69. Lin H., Zhang L., Zheng R., Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 47, pp. e8838. DOI: 10.1097/MD.00000000000008838

Kaneva A.M., Bojko E.R. Lipid accumulation product or lap as an up-to-date clinical biochemical marker of human obesity. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 164–174. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.18.eng

Получена: 21.01.2019

Принята: 03.06.2019

Опубликована: 30.06.2019



ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МИТОХОНДРИЙ В УСЛОВИЯХ СВЕТОДИОДНОГО ОСВЕЩЕНИЯ И РИСКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ

В.А. Капцов¹, В.Н. Дейнего², В.Н. Уласюк³

¹Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены, Россия, 125438, г. Москва, Пакгаузное шоссе, 1, корп. 1

²ООО «Биолюмен», Россия, 141195, г. Фрязино, проспект Мира, 8

³АО «Научно-исследовательский институт "Платан" с заводом при НИИ», Россия, 141190, г. Фрязино, Заводской проезд, 2

Из-за нарушения рефракции, миопии и других изменений зрения снижается продуктивность любого рода деятельности, ограничиваются образовательные и трудовые возможности экономически активного населения. С увеличением степени денатурации света нарастает степень утомления от выполнения тестовой зрительной работы. Наименьший спад физиологических и психологических показателей у человека отмечается при работе в условиях естественного освещения, наибольший – при полностью искусственном освещении. Искусственные источники света по отношению к равномерному спектру солнечного света имеют выбросы и провалы фотонного потока при определенных длинах волн.

Показано, что в области красного света 670 нм имеет место резкий спад спектрально-энергетической характеристики по сравнению со спектром солнечного света. Рассмотрено как дефицит красного света 670 нм влияет на функционирование клеток зрительного анализатора в целом и на митохондрии в частности. В теории старения митохондрий утверждается, что окислительный стресс, вызванный мутациями ДНК митохондрий, ассоциируется с уменьшением производства аденозинтрифосфата (АТФ), приводящим к клеточной дегенерации. Скорость этой деградации связана с метаболическим спросом организма, прогрессирующим воспалением внешней сетчатки, вторжением макрофагов и потерей клеток, в результате чего снижается зрение. В рамках причинно-следственной цепи «свет 670 нм – структурные свойства воды – эффективность работы роторного двигателя митохондрии» рассмотрен механизм снижения эффективности структур, синтезирующих АТФ. Обоснована необходимость синтеза красного люминофора 670 нм и оптимизации светодиодного освещения в этой части спектра.

Ключевые слова: красный свет 670 нм, структура воды, эффективность синтеза АТФ, энергетический потенциал митохондрии, светодиодное освещение.

Влияние света на циркадные ритмы человека и эффективность работы его зрительного анализатора является глобальной проблемой при оценке рисков здоровью. Основатель гигиены Ф.Ф. Эрисман в своих исследованиях подчеркивал связь между световой средой и развитием миопии [1], которая в настоящее время приобретает форму мировой эпидемии [2–4].

В то же время Ф.Ф. Эрисман указывал следующее: «Близорукость не есть неизбежное зло, которое необходимо сопряжено со школьным воспитанием; напротив, прогрессивная миопия есть зло, возникающее только от нецелесообразного устройства школ, и это зло было бы, конечно, устранено, если бы на устройство школ было бы обращено внимание общества» [5].

В рамках XII Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» ведущие

российские и зарубежные офтальмологи обсудили международный опыт по контролю миопии [6]. Форум открывали его сопредседатели: министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова и президент Лиги здоровья нации, академик РАН Л.А. Бокерия. В докладе Т.В. Павловой – доцента кафедры офтальмологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова – на тему «Проблемы и достижения в области контроля миопии. Роль общественной организации в консолидации усилий в борьбе с миопией» отмечалось, что из-за нарушения рефракции, миопии и других нарушений зрения снижается продуктивность любого рода деятельности, ограничиваются образовательные и трудовые возможности экономически активного населения. Президент Акционерной компании Asia

© Капцов В.А., Дейнего В.Н., Уласюк В.Н., 2019

Капцов Валерий Александрович – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий отделом гигиены труда (e-mail: karsovva39@mail.ru; тел.: 8 (499) 153-36-28; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3130-2592>).

Дейнего Виталий Николаевич – старший научный сотрудник (e-mail: vn-led@bk.ru; тел.: 8 (916) 530-68-82).

Уласюк Владимир Николаевич – доктор физико-математических наук, главный научный консультант (e-mail: v_n_uls@mail.ru; тел.: 8 (495) 702-96-58; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1130-710X>).

Networks (Япония) Шимидзу Тадаши отметил, что главной причиной широкого распространения миопии в Японии является массовое использование смартфонов, планшетов и других современных технических устройств. В результате, по оценкам экспертов, ежегодные потери продуктивности глобальной экономики составляют 269 млрд долларов [7].

Великий ученый С.И. Вавилов в своей книге «Глаз и Солнце» приводит высказывание философа и естествоиспытателя И.В. Гете: «Глаз обязан бытием своим свету. Из безучастных животных вспомогательных органов свет вызывает орган, который стал бы ему подобным; так образуется глаз на свету, для света, чтобы внутренний свет встречал внешний». Сергей Вавилов отмечал, что с биологической точки зрения «оптимальная освещенность» должна быть результатом эволюционного приспособления глаза к средней освещенности, создаваемой на Земле Солнцем. Глаз в отношении энергии приспособлен не к самому Солнцу, а к солнечному свету, рассеянному от окружающих тел.

Начиная с 2017 г. для решения глобальных проблем светотехнической направленности создан Научно-технический совет светотехнической отрасли «НТС «Светотехника»», который объединил общественных и государственных деятелей, представителей органов власти, Государственной Думы РФ, Совета Федерации, ученых-светотехников: академиков, профессоров, докторов наук, а также социально ответственных представителей крупного бизнеса и ведущих специалистов отрасли. В очередном заседании «НТС «Светотехника»» принял участие депутат Государственной Думы, первый заместитель председателя комитета Государственной Думы по образованию и науке Г.Г. Онищенко, который отметил: «Несмотря на пугающую техничность этого заседания, сегодня присутствуют такие доклады, как «Особенности воздействия светодиодных источников на орган зрения детей, подростков и взрослых (И.Э. Азнаурян)», что говорит о том, что НТС находится на правильном пути». Сегодня общественные организации и ассоциации пытаются взять на себя ответственность за последствия негативного влияния искусственного света, который они продвигают на светотехническом рынке.

При этом следует отметить, что начиная с 70-х гг. прошлого столетия на государственном уровне оценка биологического действия естественного и искусственного освещения осуществлялась специалистами лаборатории гигиены освещения (лаборатории лучистой энергии) Института общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Сысина, который в настоящее время переименован в «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью». В этих исследованиях [8] сотрудниками лаборатории гигиены света проводился анализ зависимости степени утомления наблюдателей, которая определялась функционалом $F[f_i, E]$, в зависимости от условий общего освещения $[E]$, рас-

считываемого по динамике каждой из исследованных функций $f_i[E]$. Было показано, как с нарастанием степени денатурации света, то есть снижения доли естественного света в комплексном световом потоке, возрастала степень утомления от выполнения тестовой зрительной работы. Наименьший спад физиологических и психологических показателей состояния испытуемых отмечался при работе в условиях естественного освещения, наибольший – при полностью искусственном освещении. На рис. 1 приведена зависимость показателя утомления от соотношения естественного и искусственного света при освещении люминесцентными лампами типа ЛБ (световой поток 2800–3000 лм и 3450 К – 4200 К при управлении уровнем освещенности на рабочей поверхности).

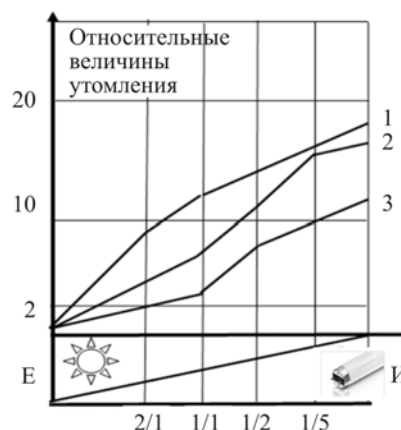


Рис. 1. Зависимость утомления от соотношения естественного и искусственного света [8]: при освещенности 300 лк – 1, 500 лк – 2, 1000 лк – 3; Е – естественный свет, I – искусственный свет

В ходе проведенных исследований специалистами института им. А.Н. Сысина были определены уровни гигиенического минимума естественного света для рабочих помещений общественных зданий, что и было положено в основу гигиенических требований к совмещенному освещению, как 250–300 лк естественного света, η .

При внедрении люминесцентного освещения сотрудники НИИ строительной физики Госстроя СССР также отмечали, что при естественном свете зрительная работоспособность была выше, чем при искусственном. Для сравнения брались люминесцентные лампы типа ЛБ 40. Численные значения показателя зрительной работоспособности определялись как произведение времени различения на вероятность правильного опознавания (рис. 2).

Из рис. 2 видно, что гигиенически минимальному уровню естественного света 250–300 лк при заданном уровне работоспособности соответствует минимальный уровень люминесцентного освещения 400–500 лк соответственно. Приближая спектр света энергосберегающего искусственного источника излучения к спектру солнечного света, можно не только

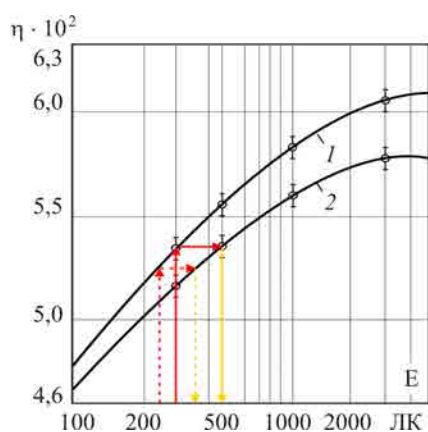


Рис. 2. Зависимость зрительной работоспособности от освещенности при естественном – (1) и искусственном – (2) освещении [9]

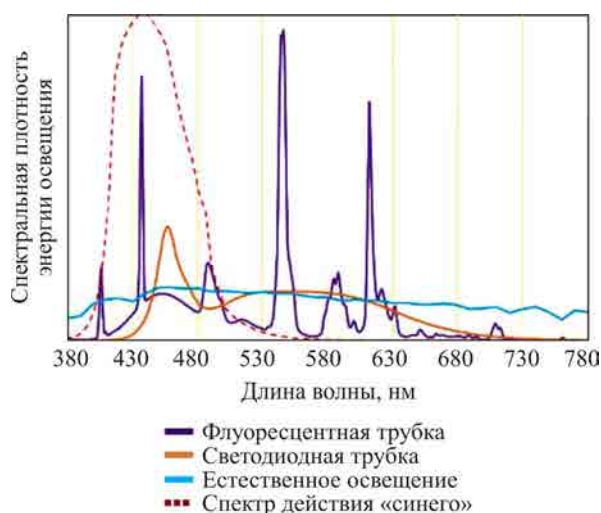


Рис. 3. Сравнение спектров люминесцентных и светодиодных ламп со спектром солнечного света



Рис. 4. Кривая закона оптимума или закона В. Шелфорда

экономить электроэнергию, но и обеспечить совместимость работы этих источников освещения, формируя безопасную световую среду с биологически адекватным спектром излучения.

По результатам проведенных исследований сотрудники института им. А.Н. Сысина З.А. Скобарева и Л.М. Текшева сделали следующие выводы:

1. Излучение биологического действия света на человека остается актуальной проблемой гигиены освещения.

2. Экспериментально на клеточном, биологическом и психофизиологическом уровнях доказана биологическая неадекватность естественного и искусственного света равной интенсивности, которая сохраняется и при повышении уровня освещенности от искусственных источников света.

3. Большое гигиеническое значение естественного света должно учитываться при разработке норм освещения и новых технических средств оптимизации световой среды в помещениях с длительным пребыванием людей [8].

При этом важно отметить, что специалисты института не проводили спектральную оценку неадекватности между естественным и искусственным светом.

На рис. 3 для сравнения приведены спектры люминесцентных ламп, светодиодных ламп и солнечного света.

Искусственные источники света по отношению к равномерному спектру солнечного света имеют выбросы и провалы фотонного потока при определенных длинах волн – выбросы в области синего света, провалы – в области 480 нм, красного света – в области 670 нм.

Массовое внедрение светодиодного освещения, в спектре которого доза синего света значительно больше, чем у люминесцентных ламп, породило исследования по оценке рисков здоровью человека и зрительному анализатору от «синей опасности».

При этом офтальмологи и специалисты светотехники не обращали внимания, что в спектре современных белых светодиодов уровень красного света 670 нм был ниже, чем в спектре солнечного света. Такая недооценка значимости роли красного света обусловлена тем, что этот диапазон излучения лежит за пределами кривой спектральной чувствительности глаза (кривой видности глаза человека). При этом специалисты по фотобиологической безопасности в своей работе руководствовались максимальными значениями световых потоков на определенных длинах волн и считали, что их минимальные значения не могут нанести существенного вреда глазу. Такая концепция была обусловлена оценкой безопасности зрительного анализатора от воздействия лазерных источников света. Но гигиенисты и светотерапевты знают, что избыток светового потока, как и его недостаток, губительно сказываются на жизнестойкости клеток живых биообъектов.

Гигиенисты оценивают риски от уровня воздействия по критериям закона оптимума, или закона В. Шелфорда (рис. 4).

Из этого закона следует, что есть оптимальные значения воздействующего фактора, при котором обеспечивается нормальная жизнедеятельность клетки, зоны пессимума и гибели. Этот гигиенический подход получил развитие при применении методов лазерной терапии. Низкий уровень лазерной

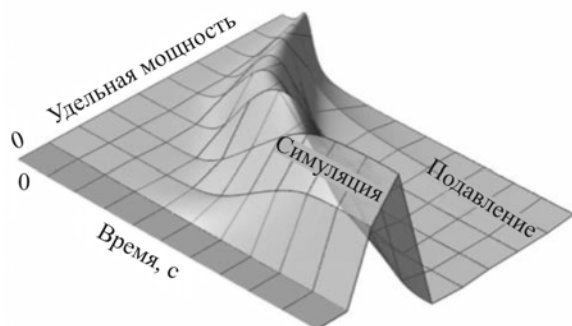


Рис. 5. Трехмерная модель кривой Арндт – Шульца, иллюстрирующая, как излучение или время освещения могут иметь двухфазную реакцию дозы при низком уровне лазерной (легкой) терапии [10]

(легкой) терапии (НУЛТ), при котором использовали видимый, как правило красный, или почти инфракрасный свет, генерируемый лазером или светодиодом (LED), для лечения различных патологий у людей и животных, был известен с 1967 г. Этот свет обычно имеет узкую спектральную ширину между 600 и 1000 нм. При выборе уровня воздействия применяется трехмерная модель кривой Арндт – Шульца (рис. 5).

Согласно квантовой теории света, каждой длине волны электромагнитных колебаний соответствует свой энергетический поток фотонов, который порождает свой поток фотохимических реакций. Ф.Х.Гротгус в России (1817) и Дрейпер в США (1839) независимо друг от друга сформулировали закон, согласно которому химически активны лишь те лучи, которые поглощаются реакционной смесью. Основной закон фотобиологии заключается в том, что биологический эффект вызывают части спектра только такой длины волны, при которой они поглощаются молекулами клеток. Наличие фотобиологического эффекта однозначно указывает на присутствие в клетках молекул, поглощающих кванты света данной области спектра [11]. Зависимость погло-

щающей способности вещества от длины волны света определяется спектром поглощения.

Поглощение света веществом – внутримолекулярный физический процесс. Свет поглощается молекулами (их комплексами, атомами, радикалами, ионами), а не сложными биологическими структурами, такими как ядра, митохондрии, клетки, сетчатка глаза. Исключение составляют лишь полупроводники, у которых в поглощении света участвуют обобществленные энергетические уровни, создающиеся в результате взаимодействия многих центров (атомов, ионов или молекул). Во взаимодействии вещества со светом, связанным с поглощением, проявляются как квантовые (корпускулярные), так и волновые свойства последнего [12].

Спектры современных светодиодов (синий кристалл, покрытый желтым люминофором) основаны на вышеуказанных закономерностях (рис. 6).

Ранее мы рассматривали роль негативного влияния выбросов синего света на сетчатку и гормональную систему человека, а также роль провала в области голубого света 480 нм на динамику управления зрачком [14–17].

В настоящей статье мы анализируем, как снижение дозы красного света 670 нм влияет на жизнеспособность митохондрий клеток. Митохондрии являются основными продуцентами свободных радикалов в эукариотических клетках. Свободные радикалы, такие как супероксид-радикал или гидроксид-радикал, в норме образуются в митохондриях в ходе работы дыхательной цепи, обеспечивающей синтез аденозинтрифосфата (синтез АТФ) – основной энергетической «валюты» клетки. Митохондрии также в большей степени подвержены повреждению свободными радикалами: митохондриальная ДНК, в отличие от ядерной, не защищена гистонами или другими ДНК-связывающими белками. И, поскольку митохондрии являются важными клеточными органеллами, нарушение их работы может приводить к таким последствиям, как, например, апоптоз – программируемая клеточная смерть.

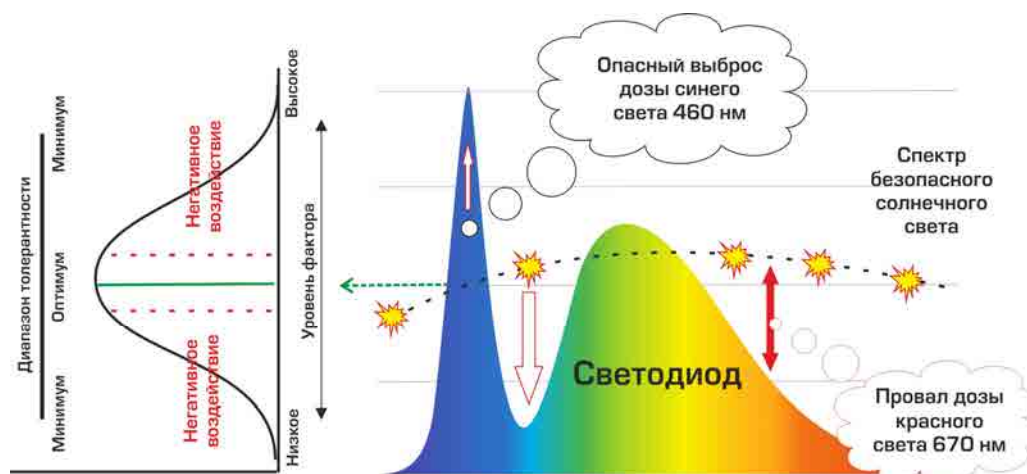


Рис. 6. Спектральные характеристики солнечного света и традиционного светодиода (синий кристалл, покрытый желтым люминофором) [13]

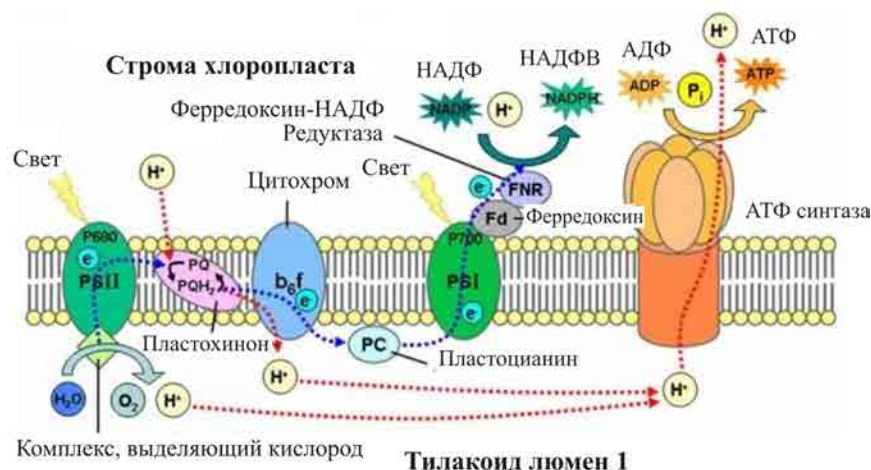


Рис. 7. Фотосинтетическая транспортная цепь электронов тилакоидной мембраны [19]

В монографии Г. Линга «Life at the cell and below-cell level, the hidden history of fundamental revolution in biology» объяснено, что клетка – не водный раствор в липидной оболочке, а белково-водно-электролитная структура, которая удерживается за счет многослойной организации поляризованной воды вокруг полноразвернутых белковых структур. При этом теория Линга на практике подтверждается, а теория липидных мембран противоречит данным наблюдениям, поскольку клетка абсорбирует больше воды, чем может объяснить мембранная теория. Теория ассоциации – индукции заключается в стремлении автора перенести «центр тяжести» в понимании жизненных функций клетки с клеточной мембраны на цитоплазму при рассмотрении изменения электронной плотности в макромолекулах, вызываемого внешними сигналами, как основной механизм регуляции клеточных функций. Эти представления опираются на тесную взаимосвязь в цитоплазме клетки трех основных «игроков» – белков, структурированной воды и неорганических ионов [18], к которым относятся ионы водорода, натрия, железа, меди и цинка.

В настоящее время имеется большое число исследований по функционированию митохондрии, и предлагаются механохимические модели выработки ее структурами АТФ. Наибольшим признанием пользуется хемиосмотическая теория английского биохимика П. Митчелла (1961). Он высказал предположение, что поток электронов через систему молекул-переносчиков сопровождается транспортом ионов H^+ через внутреннюю мембрану митохондрий. В результате на мембране создается электрохимический потенциал ионов H^+ , включающий химический, или осмотический, и электрический градиенты (мембранный потенциал). Согласно хемиосмотической теории, электрохимический трансмембранный потенциал ионов H^+ и является источником энергии для синтеза АТФ за счет обращения транспорта ионов H^+ через протонный канал мембранной H^+ – аденозинтрифосфатсинтазы (АТФ).

Теория Митчелла исходит из того, что переносчики перешнуровывают мембрану, чередуясь таким образом, что в одну сторону возможен перенос и электронов, и протонов, а в обратную – только электронов. В результате ионы H^+ накапливаются на одной стороне мембраны.

Между двумя сторонами внутренней митохондриальной мембраны в результате направленного движения протонов против концентрационного градиента возникает электрохимический потенциал. Энергия, запасенная таким образом, используется для синтеза АТФ как результат разрядки мембраны при обратном (по концентрационному градиенту) транспорте протонов через АТФ, которая работает в этом случае как АТФ-синтаза (рис. 7).

В работе P. Dimroth et al. [20] представлена механохимическая модель для индукции трансмембранной натриеводвижущей силы во вращающийся крутящий момент (рис. 8).

Тот же механизм, вероятно, будет работать в других F-АТФ-синтазах, включая протонную H^+ -АТФ-синтазу [21]. В основе приведенных механохимических моделей получения АТФ лежит работа

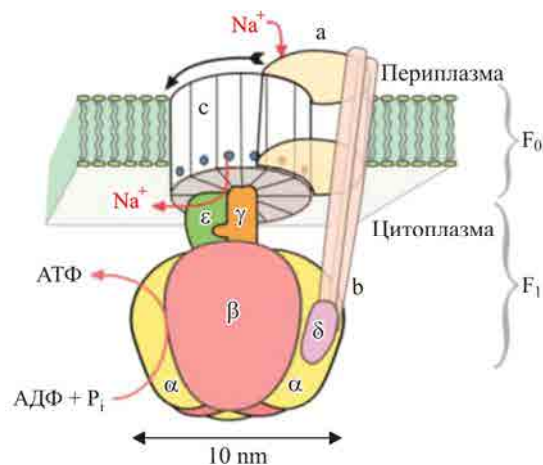


Рис. 8. Принципиальная схема АТФ-синтазы Na^+ FoF1 стрелка указывает направление вращения при синтезе АТФ

нано электродвигателя от потока ионов водорода H^+ или натрия Na^+ , который имеет ротор и статор, то есть митохондриальный ротационный двигатель, называемый АТФ-синтазой.

В работе P. Dimroth et al. [20] также отмечается, что из-за электростатического взаимодействия между участками ротора и заряда статора переходы между состояниями зависят от углового положения ротора, обозначенного θ . Эволюция химического состояния ротора символически описывается уравнением

$$\frac{ds}{dt} = K(\theta)s,$$

где $K[\theta]$ – матрица скоростей перехода между химическими состояниями. Движение ротора можно описать, приравняв вязкое сопротивление ротора к вращающим моментам, действующим на ротор, к броуновской силе, моделирующей тепловые флуктуации ротора (то есть уравнение Ланжевена [22, 23]):

$$\underbrace{\zeta \frac{d\theta}{dt}}_{\text{Фрикционное сопротивление}} = \underbrace{\tau_Q(\theta, s)}_{\text{Ротор – статор заряда взаимодействия}} + \underbrace{\tau_{\Delta\psi}(\theta, s)}_{\text{Мембраны потенциальны}} + \underbrace{\tau_{\Delta\epsilon}(\theta, s)}_{\text{Диэлектрический барьер}} +$$

$$\underbrace{\tau_{RS}(\theta)}_{\text{Пассивное взаимодействие ротор – статор}} - \underbrace{\tau_L(\theta)}_{\text{Крутящий момент нагрузки } F_1} + \underbrace{\tau_B(t)}_{\text{Броуновский крутящий момент}},$$

Слагаемые в правой части второго уравнения являются следующими:

♦ $[i] \tau_Q[\theta, s]$ обусловлено электростатическим взаимодействием между зарядом статора (R227) и узлами ротора, которые находятся внутри гидрофильной полосы ротора – статора. Заряженный (незанятый) участок, согласно закону Кулона, будет зависеть от заряда статора (R227), соответствующего диэлектрической и экранирующей среде статора. Гидрофильность – характеристика интенсивности молекулярного взаимодействия вещества с водой, способности хорошо впитывать воду, а также высокой смачиваемости поверхностей. Наряду с гидрофобностью она относится как к твердым телам, у которых является свойством поверхности, так и к отдельным молекулам, их группам, атомам, ионам;

♦ $[ii] \tau_{\Delta\psi}[\theta, s]$ обусловлено падением мембранного потенциала через горизонтальный сегмент между периплазматическим каналом и границей статора;

♦ $[iii] \tau_{\Delta\epsilon}[\theta, s]$ представляет собой электростатический барьер, который препятствует проникновению заряженного участка в гидрофобный интерфейс ротора – статора;

♦ $[iv] \tau_{RS}[\theta]$ является пассивным взаимодействием ротора со статором;

♦ $[v] \tau_L[\theta]$ представляет собой нагрузку, оказываемую F_1 на ротор через γ -вал;

♦ $[vi] \tau_B[t]$ является случайным броуновским моментом из-за тепловых флуктуаций ротора.

Предыдущие работы предполагали, что АТФ-синтаза (наименьший известный роторный двигатель) работает с эффективностью 100 % – картина, основанная на нескольких идеализированных предположениях, в том числе о том, что вязкость среды, окружающей двигатель, – это объемная вода [24], в то время как градиенты вязкости вблизи поверхностей не учитывались [10]. Игнорирование этой точки зрения имеет решающее значение, поскольку механическое поведение молекулярных машин отличается от такового их макроскопических аналогов, которые не применимы на молекулярном уровне. Это касается, в частности, применения концепции вязкого трения и смазки. Недавняя экспериментальная работа показала, что важно различать физические свойства объемной воды и уровни наноскопических межфазных слоев воды, которые являются маскирующими поверхностями. Наноскопические водные слои, связанные с гидрофильными поверхностями, характеризуются значениями вязкости, которые на порядки больше, чем объемная вода. Кроме того, было экспериментально показано, что с увеличением удержания между гидрофильными поверхностями вязкость наноскопических слоев воды резко возростала [24].

Из предложенной модели нагрузки мотора АТФ-синтазы [20] видно, что его скорость вращения, а значит и производительность по выработке АТФ, зависит от состояния воды. Проводимые расчеты по моделированию мотора АТФ-синтазы предполагали, что вязкость воды внутри митохондрий постоянна и соответствует вязкости воды. По мнению A.P. Sommer et al. [25], это предположение не является удовлетворительным по двум причинам:

- 1) имеются данные о том, что вода в митохондриях преобладает на 100 % в качестве межфазной воды;
- 2) лабораторные эксперименты, изучающие свойства межфазной воды, предполагают вязкость, превышающую вязкость объемной воды, особенно при гидрофильных границах.

В работе A.P. Sommer et al. [25] рассмотрен физико-химический механизм, который предполагает градиенты вязкости внутри митохондриальных вод и последовательно объясняет два клеточных ответа: уменьшение и увеличение синтеза АТФ в ответ на реактивные виды кислорода и неразрушающие уровни ближнего инфракрасного (NIR) лазерного излучения соответственно. Механизм основан на результатах нового экспериментального метода, который сочетает в себе метод наноидентифицирования с модуляцией межфазных слоев воды лазерным облучением. Ожидается, что результаты, включая выяснение принципа светоиндуцированного производства АТФ, будут иметь широкие последствия во всех областях медицины и, в частности, офтальмологии при анализе деградиационных процессов старения сетчатки.

Старение связано с клеточным снижением и сниженной функцией, частично опосредуемой

митохондриальным компромиссом. Однако возрастная функция митохондрий корректируется при инфракрасном свете (670 нм), что улучшает их мембранный потенциал и продукцию аденозинтрифосфата, а также уменьшает возрастное воспаление. Данные свидетельствуют о том, что свет 670 нм может значительно улучшить застарелую функцию сетчатки, возможно, обеспечивая дополнительное производство аденозинтрифосфата для ионных насосов фоторецепторов или уменьшения возрастного воспаления. Это может иметь последствия для лечения старения сетчатки и связанных с возрастом таких заболеваний, как дегенерация желтого пятна [26].

В резолюции 3th Global Pediatric Congress отмечались значительные достижения последних лет в детской офтальмологии, но обращалось внимание на нерешенные проблемы [27, 28]. Так, общая тенденция безопасного освещения полупроводниковыми источниками света и видео безопасного излучения дисплеев такова: необходимо иметь биологически адекватный спектр, который обеспечит гармоничную работу зрительного анализатора и гормональной системы человека. Конгресс обращает внимание глав стран и правительств на необходимость финансирования государственных программ по разработке национальных регламентов зрительной работы с привлечением к этим исследованиям офтальмологов

и представителей других научных дисциплин, специалистов в области гигиены и охраны труда.

В своем протоколе № 02/ТП от 19 июля 2017 г.¹ эксперты рабочей группы по безопасной эксплуатации зданий и сооружений также рекомендовали «при разработке нормативно-технической документации учитывать отечественный и мировой опыт создания полупроводниковых источников белого света с биологически адекватным спектром излучения» [29].

Выводы:

1. Все спектры энергосберегающих искусственных источников света имеют провал в области 670 нм, что негативно сказывается на синтезе АТФ в митохондриях клеток глаза.

2. Наличие в спектре света гигиенически оптимальной дозы красного света 670 нм положительно влияет на вязкость нанослоев воды и процесс синтеза АТФ.

3. Необходимо продолжить исследования по определению влияния гигиенически оптимальной дозы красного света 670 нм на изменения вязкости нанослоев воды и связанных с ними процессов синтеза АТФ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Эрисман Ф.Ф. Избранные произведения. – М.: Медгиз, 1959. – Т. 1. – 390 с.
2. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea / S.-K. Jung, J.H. Lee, H. Kakizaki, D. Jee // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 53, № 9. – P. 5579–5583. DOI: 10.1167/iovs.12-10106
3. Капцов А., Дейнего В.Н. Фотобиологическая безопасность и техническая политика на светодиодном рынке // *Энергосовет.* – 2016. – Т. 46, № 4. – С. 42–46.
4. К вопросу о школьной близорукости / Е.Ю. Маркова, Н.А. Пронько, Л.В. Аминуллы, Л.В. Венедиктова, Л.Ю. Безмельницына // *Офтальмология.* – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 87–91. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-87-9
5. Медведев А.В. Гигиенические методы профилактики возникновения и прогрессирования школьной близорукости // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2013. – Т. 15, № 1–4. – С. 309–311.
7. Конференция «Миопию под контроль. Российский и зарубежный опыт»: основные выводы: пресс-релиз [Электронный ресурс] // *Вести. Медицина: сетевое издание.* – 2018. – URL: <https://med.vesti.ru/press-relizy/konferentsiya-miopiya-pod-kontrol-rossijskij-i-zarubezhnyj-opyt-osnovnye-vyvody/> (дата обращения: 29.06.2018).
8. Скобарева З.А., Текшева Л.М. Биологические аспекты гигиенической оценки естественного и искусственного освещения // *Светотехника.* – 2003. – № 4. – С. 7–13.
9. Гончаров Н.П., Киреев Н.Н. Зрительная работоспособность при естественном и искусственном освещении // *Светотехника.* – 1977. – № 9. – С. 5–7.
10. Biphasic dose response in low level light therapy – an update / H. Ying-Ying, S.K. Sharma, J. Carroll, M.R. Hamblin [Электронный ресурс] // *Dose-Response: An International Journal.* – 2011. – Vol. 9, № 4. – P. 602–618. – URL: http://scholarworks.umass.edu/dose_response/vol9/iss4/11. DOI: 10.2203/dose-response.11-009
11. Конев С.В., Волотовский И.Д. Фотобиология. – Минск: Издательство БГУ, 1979. – 384 с.
12. Агроскин Л.С., Папаян Г.В. Цитофотометрия. Аппаратура и методы анализа клеток по светопоглощению. – Л.: Наука, 1977. – 273 с.
13. Kaptsov V.A., Deinego V.N. Analytical review: Light-biological safety and risks of eye diseases among school child in classrooms with led light sources? Proceedings of 3rd Global Pediatric Ophthalmology Congress 2018 // *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 58–59.
14. Капцов В.А., Дейнего В.Н. Иммунная система и искусственная световая среда // *Аллергология и иммунология.* – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 253–258.

¹Протокол № 02/ТП от 19 июля 2017 г. рабочей группы по безопасной эксплуатации зданий и сооружений. Секция «Ресурсоэнергоэффективность, безопасность и экология» Технической платформы «Строительство и архитектура» (ТПСА).

15. Дейнего В.Н., Капцов В.А., Сорока А.И. Влияние света и физических полей на риск дисгармонизации синтеза мелатонина в шишковидной железе // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 2. – С. 30–41. DOI: 10.21668/health.risk/2014.2.04
16. Дейнего В.Н., Капцов В.А. Гигиена зрения при светодиодном освещении. Современные научные представления // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 54–58.
17. Капцов В.А., Дейнего В.Н. Нарушение меланопсинового эффекта сужения зрачка – фактор риска заболевания глаз // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 1. – С. 132–148. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.15
18. Болдырев А.А. Разгадывая кроссворд природы. Рецензия на книгу Гильберта Линга «Физическая теория живой клетки (незамеченная революция)» Санкт-Петербург: Наука, 2008 // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 6. – С. 860–862.
19. Electron transport chain [Электронный ресурс] // Wikipedia: The free encyclopedia. – 2002. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Electron_transport_chain (дата обращения: 30.06.2018).
20. Energy transduction in the sodium F-ATPase of *Propionigenium modestum* / P. Dimroth, H. Wang, M. Grabe, G. Oster // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96. – P. 4924–4929.
21. Oster G., Wang H. Reverse engineering a protein: the mechanochemistry of ATP synthase // Biochimica et Biophysica Acta Bioenergetics. – 2000. – Vol. 1458, № 2. – P. 482–510.
22. Gardiner C. Stochastic Methods. A handbook for the Natural and Social sciences. – New York: Springer, 2009. – Vol. 18. – 447 p.
23. Risken H. The Fokker-Planck Equation. Methods of Solution and Applications. – Berlin: Springer-Verlag, 1989. – 485 p.
24. A rotary molecular motor that can work at near 100 % efficiency / K. Kinosita Jr., R. Yasuda, H. Noji, K. Adachi // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. – 2000. – Vol. 355. – P. 473–489. DOI: 10.1098/rstb.2000.0589
25. Sommer A.P., Haddad M.Kh., Fecht H.-J. Light Effect on Water Viscosity: Implication for ATP Biosynthesis // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – 335 p. DOI: 10.1038/srep12029
26. Aging retinal function is improved by near infrared light (670 nm) that is associated with corrected mitochondrial decline / C. Sivapathasuntharam, S. Sivaprasad, C. Hogg, G. Jeffery // Neurobiol Aging. – 2017. – Vol. 52. – P. 66–70.
27. Final resolution of the 3rd Global Pediatric Congress [Электронный ресурс]. – London, 2018. – URL: <https://d2cax41o7ahm5l.cloudfront.net/cs/pdfs/pediatric-ophthalmology-2018-23511final-resolution-of-the-3rd-global-pediatric-congress-london-201846825.pdf> (дата обращения: 30.06.2018).
28. Кошиц И.Н., Эгембердиев М.Б. О научных итогах III Глобального конгресса по детской офтальмологии // Поле зрения. – 2018. – № 3. – С. 24–25.
29. Капцов В.А., Дейнего В.Н., Уласюк В.Н. Полупроводниковые источники белого света с биологически адекватным спектром излучения // Глаз. – 2018. – Т. 119, № 1. – С. 25–38.

Капцов В.А., Дейнего В.Н., Уласюк В.Н. Энергетический потенциал митохондрий в условиях светодиодного освещения и риски заболевания глаз // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 175–184. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.19

UDC 614/5: 644.36

DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.19.eng



ENERGY POTENTIAL OF MITOCHONDRIA UNDER LED LIGHTING AND RISKS OF EYES DISEASES

V.A. Kaptsov¹, V.N. Deinego², V.N. Ulasyuk³

¹All-Russian Research Institute of Railway Hygiene, 1 Pakgauznoe shosse Str., Bldg. 1, Moscow, 125438, Russian Federation

²«Biolumen» scientific and technical center, 8 Mira av., Fryazino, Moscow, 141195, Russian Federation

³«Platan Scientific Research Institute with In-House Plant» PLC, 2 Zavodskoy lane, Fryazino, 141190, Russian Federation

Disorders in refraction, myopia and other eye disorders lead to a decrease in efficiency of any activity and impose certain limitations on educational and working capabilities of economically active population. As light denaturation grows, fatigue caused by performing test visual efforts also increases. The lowest decrease in physiological and mental parameters occurs when a person works under natural luminance, and the greatest one, under completely artificial luminance. Artificial light sources, as opposed to an even sunlight spectrum, have peaks and notches in photon flow under specific wave lengths.

It is shown in the paper that a drastic decrease in spectral-energy characteristics occurs in red light area with wave length 670 nm as compared to sunlight spectrum. The authors consider how 670 nm red light deficiency influences visual analyzer cells and mitochondria in particular. A theory that focuses on mitochondria aging states that oxidative stress caused by DNA mutations in mitochondria is associated with a decrease in adenosine triphosphate (ATP) production leading to cell degeneration. A rate at which this degradation develops is related to metabolic demands of a body, progressing inflammation in

the outer retina, macrophages penetration and cells loss; as a result, eye sight deteriorates. A mechanism of a decrease in efficiency of ATP-synthesizing structures is examined within "670 nm light – water structural properties – efficiency of mitochondria rotary engine operations" cause-and-effect chain. The authors substantiate the necessity to synthesize red 670 nm luminophor and to optimize LED lighting in this spectrum area.

Key words: red 670 nm light, water structure, ATP synthesis efficiency, energy potential of mitochondria, LED lighting.

References

1. Erisman F.F. Izbrannye proizvedeniya [Selection]. Moscow, Medgiz Publ., 1959, vol. 1, 390 p.
2. Jung S.-K., Lee J.H., Kakizaki H., Jee D. Prevalence of Myopia and its Association with Body Stature and Educational Level in 19-Year-Old Male Conscripts in Seoul, South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, vol. 53, no. 9, pp. 5579–5583. DOI: 10.1167/iov.12-10106
3. Kaptsov A., Deinego V.N. Fotobiologicheskaya bezopasnost' i tekhnicheskaya politika na svetodiodnom rynke [Photobiological safety and technical policy on the LED market]. *Energosovet*, 2016, vol. 46, no. 4, pp. 42–46.
4. Markova E.Y., Pron'ko N.A., Aminulla L.V., Venediktova L.V., Bezmelnitsyna L.Y. To the Question of School Myopia. *Oftal'mologiya*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 87–91. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-87-9
5. Medvedev A.V. Hygienic methods of prevention of emergence and progressing of school short-sightedness. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2013, vol. 15, no. 1–4, pp. 309–311.
7. Konferentsiya «Miopiyu pod kontrol'. Rossiiskii i zarubezhnyi opyt»: osnovnye vyvody [The Conference entitled "To control myopia. Russian and foreign experience": basic conclusions], 2018. Available at: <https://med.vesti.ru/press-relizy/konferentsiya-miopiyu-pod-kontrol-rossijskij-i-zarubezhnyj-opyt-osnovnye-vyvody/> (29.06.2018).
8. Skobareva Z.A., Teksheva L.M. Biologicheskie aspekty gigienicheskoi otsenki estestvennogo i iskusstvennogo osveshcheniya [Hygienic assessment of natural and artificial lighting: biological aspects]. *Svetotekhnika*, 2003, no. 4, pp. 7–13.
9. Goncharov N.P., Kireev N.N. Zritel'naya rabotosposobnost' pri estestvennom i ikusstvennom osveshchenii [Visual efficiency under natural and artificial lighting]. *Svetotekhnika*, 1977, no. 9, pp. 5–7.
10. Ying-Ying H., Sharma S.K., Carroll J., Hamblin M.R. Biphasic dose response in low level light therapy – an update. *Dose-Response: An International Journal*, 2011, vol. 9, no. 4, pp. 602–618. Available at: http://scholarworks.umass.edu/dose_response/vol9/iss4/11 (29.06.2018). DOI: 10.2203/dose-response.11-009.Hamblin
11. Konev S.V., Volotovskii I.D. Fotobiologiya [Photobiology]. Minsk, Belarusian State University Publ., 1979, 384 p.
12. Agroskin L.S., Papayan G.V. Tsitofotometriya. Apparatura i metody analiza kletok po svetopogloshcheniyu [Cytophotometry. Devices and techniques for analyzing light-absorbing cells]. Leningrad, Nauka Publ., 1977, 273 p.
13. Kaptsov V.A., Deinego V.N. Analytical review: Light-biological safety and risks of eye diseases among school child in classrooms with led light sources? Proceedings of 3rd Global Pediatric Ophthalmology Congress 2018. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmol*, London, 2018, vol. 9, pp. 58–59.
14. Kaptsov V.A., Deinego V.N. Immunnaya sistema i iskusstvennaya svetovaya sreda [Immune system and artificial lighting]. *Allergologiya i immunologiya*, 2015, vol. 16, no. 3, pp. 253–258.
15. Deinego V.N., Kaptsov V.A., Soroka A.I. Influence of light and physical fields on risk of disharmonization of melatonin synthesis in the pineal gland. *Health Risk Analysis*, 2014, no. 2, pp. 30–41. DOI: 10.21668/health.risk/2014.2.04.eng
16. Deinego V.N., Kaptsov V.A. Visual hygiene in LED lighting. Modern scientific imaginations. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 5, pp. 54–58.
17. Deinego V.N., Kaptsov V.A. Disorders in melanopsin effect of pupil constriction as a risk factor causing eye diseases. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 1, pp. 132–148. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.15.eng
18. Boldyrev A.A. Razgadyvaya krossvord prirody. Retseziya na knigu Gil'berta Linga «Fizicheskaya teoriya zhivoi kletki (nezamechennaya revolyutsiya)» Sankt-Peterburg: Nauka, 2008 [Doing crosswords proposed by nature. A review on a book by Gilbert Ling "A physical theory of the living cell (the hidden revolution) " Saint Petersburg: Nauka 2008]. *Biokhimiya*, 2009, vol. 74, no. 6, pp. 860–862.
19. Electron transport chain. *Wikipedia. The free encyclopedia*, 2002. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Electron_transport_chain (30.06.2018).
20. Dimroth P., Wang H., Grabe M., Oster G. Energy transduction in the sodium F-ATPase of *Propionigenium modestum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, pp. 4924–4929.
21. Oster G., Wang H. Reverse engineering a protein: the mechanochemistry of ATP synthase. *Biochimica et Biophysica Acta Bioenergetics*, 2000, vol. 1458, no. 2, pp. 482–510.
22. Gardiner C. Stochastic Methods. A handbook for the Natural and Social sciences. New York, Springer Publ, 2009, vol. 18, 447 p.

© Kaptsov V.A., Deinego V.N., Ulasyuk V.N., 2019

Valerii A. Kaptsov – Doctor of Medical Sciences, The Corresponding Member of the RAS, Head of the Occupational Hygiene Department (e-mail: kapcovva39@mail.ru; tel.: +7 (499) 15-33-628; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3130-2592>).

Vitalii N. Deinego – Senior researcher (e-mail: vn-led@bk.ru; tel.: +7 (916) 530-68-82).

Vladimir N. Ulasyuk – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Chief scientific consultant (e-mail: v_n_uls@mail.ru; tel.: +7 (495) 70-29-658; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1130-710X>).

23. Risken H. The Fokker-Planck Equation. Methods of Solution and Applications. Berlin, Springer-Verlag Publ., 1989, 485 p.

24. Kinoshita Jr. K., Yasuda R., Noji H., Adachi K. A rotary molecular motor that can work at near 100 % efficiency. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2000, vol. 355, pp. 473–489. DOI: 10.1098/rstb.2000.0589
25. Sommer A.P., Haddad M.Kh., Fecht H.-J. Light Effect on Water Viscosity: Implication for ATP Biosynthesis. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5, 335 p. DOI: 10.1038/srep12029
26. Sivapathasuntharam C., Sivaprasad S., Hogg C., Jeffery G. Aging retinal function is improved by near infrared light (670 nm) that is associated with corrected mitochondrial decline. *Neurobiol Aging*, 2017, vol. 52, pp. 66–70.
27. Final resolution of the 3rd Global Pediatric Congress, London 2018. Available at: <https://d2cax41o7ahm5l.cloudfront.net/cs/pdfs/pediatric-ophthalmology-2018-23511final-resolution-of-the-3rd-global-pediatric-congress-london-201846825.pdf> (30.06.2018).
28. Koshits I.N., Egemberdiev M.B. O nauchnykh itogakh III Global'nogo kongressa po detskoj oftal'mologii [On scientific results of the III Global congress on children ophthalmology]. *Pole zreniya*, 2018, no. 3, pp. 24–25.
29. Kaptsov V.A., Deinego V.N., Ulasjuk V.N. Poluprovodnikovye istochniki belogo sveta s biologicheski adekvatnym spektrom izlucheniya [Semi-conductor white light sources with biologically adequate irradiation spectrum]. *Glaz*, 2018, vol. 119, no. 1, pp. 25–38.

Kaptsov V.A., Deinego V.N., Ulasjuk V.N. Energy potential of mitochondria under led lighting and risks of eyes diseases. Health Risk Analysis, 2019, no. 2, pp. 175–184. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.19.eng

Получена: 03.07.2018

Принята: 13.06.2019

Опубликована: 30.06.2019

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

11.03–07.06.2019

Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) № 8 от 22.02.2019 г. «О внесении изменений в раздел II Единого перечня продукции (товаров), подлежащей государственному санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории Евразийского экономического союза»

В Раздел II указанного единого перечня согласно внесенным изменениям включены репеллентные средства, относящиеся к средствам индивидуальной защиты дерматологическим от воздействия биологических факторов (насекомых), используемым в условиях промышленного производства.

Решение Коллегии ЕЭК № 40 от 19.03.2019 г. «О внесении изменений в Программу по разработке (внесению изменений, пересмотру) межгосударственных стандартов, в результате применения которых на добровольной основе обеспечивается соблюдение требований технического регламента Таможенного союза (ТР ТС) “О безопасности молока и молочной продукции” (ТР ТС 033/2013), а также межгосударственных стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и исполнения требований технического регламента Таможенного союза “О безопасности молока и молочной продукции” (ТР ТС 033/2013) и осуществления оценки соответствия объектов технического регулирования»

Скорректированы сроки разработки некоторых межгосударственных стандартов, отдельные позиции изложены в новой редакции, а также включены новые позиции.

Настоящее Решение вступает в силу по истечении 30 календарных дней с даты его официального опубликования.

Решение Коллегии ЕЭК № 41 от 19.03.2019 г. «О внесении изменений в некоторые решения Коллегии Евразийской экономической комиссии»

Внесены изменения в решения Коллегии ЕЭК № 91 от 24 апреля 2013 г. «Об утверждении перечня продукции, в отношении которой подача таможенной декларации сопровождается представлением документа об оценке соответствия ТР ТС 004/2011 “О безопасности низковольтного оборудования” и Решении № 2 от 16 января 2014 г. «Об утверждении

перечня продукции, в отношении которой подача таможенной декларации сопровождается представлением документа об оценке соответствия требованиям ТР ТС 020/2011 “Электромагнитная совместимость технических средств”». Внесенными изменениями некоторые позиции указанных перечней излагаются в новой редакции.

Письмо ЕЭК № 16–327 от 06.03.2019 г. По вопросу о вступлении в силу технического регламента «О безопасности алкогольной продукции».

Евразийской экономической комиссией рассмотрено обращение о вступлении в силу Технического регламента Евразийского экономического союза (ТР ЕАЭС) «О безопасности алкогольной продукции». Сообщается, что Статьей 53 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года определено, что государства-члены Союза обеспечивают обращение продукции, соответствующей требованиям технического регламента Союза (технических регламентов Союза), на своей территории без предъявления дополнительных по отношению к такому регламенту требований к такой продукции, и без проведения дополнительных процедур оценки соответствия за исключением частей, определенных переходными положениями. В отношении алкогольной продукции, являющейся объектом ТР ЕАЭС 047/2018, переходные положения будут определены решением Коллегии Евразийской экономической комиссии.

Решение Коллегии ЕЭК № 52 от 02.04.2019 г. «О перечне технических регламентов Евразийского экономического союза (технических регламентов Таможенного союза)»

Утвержден перечень технических регламентов ЕАЭС (ТР ТС). Установлено, что перечень применяется с даты вступления настоящего Решения в силу. Указанный перечень включен в состав ресурсов единой системы нормативно-справочной информации ЕАЭС. Использование кодовых обозначений перечня является обязательным.

Распоряжение Коллегии ЕЭК № 57 от 02.04.2019 г. «О введении в действие общего процесса “Формирование и ведение единых реестров выданных или принятых документов об оценке соответствия требованиям технических регламентов Евразийского экономического союза (технических регламентов Таможенного союза)” в части,

касающейся единого реестра выданных сертификатов соответствия и зарегистрированных деклараций о соответствии»

С 1 июня 2019 г. вводится в действие общий процесс «Формирование и ведение единых реестров выданных или принятых документов об оценке соответствия требованиям ТР ТС» в части, касающейся единого реестра выданных сертификатов соответствия и зарегистрированных деклараций о соответствии. Присоединение новых участников к общему процессу осуществляется согласно Порядку присоединения к общему процессу.

Решение Коллегии ЕЭК № 60 от 16.04.2019 г. «О внесении изменения в перечень стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и исполнения требований технического регламента Таможенного союза “О безопасности упаковки” (ТР ТС 005/2011) и осуществления оценки соответствия объектов технического регулирования»

Уточнены сроки применения некоторых стандартов, необходимых для применения и исполнения требований ТР ТС 005/2011 «О безопасности упаковки». В соответствии с внесенными изменениями, в позициях 25–68 и 259–302 перечня стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и исполнения требований ТР ТС 005/2011 «О безопасности упаковки» и осуществления оценки соответствия объектов технического регулирования, утвержденного Решением Комиссии Таможенного союза № 769 от 16 августа 2011 г., в графе 5 слова «применяется до 01.01.2019» заменены словами «применяется до включения соответствующего межгосударственного стандарта в перечень стандартов».

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 61 от 16.04.2019 г. «О переходных положениях ТР ЕАЭС 047/2018 “О безопасности алкогольной продукции”»

Документы о соответствии продукции, являющейся объектом регулирования ТР ЕАЭС 047/2018 «О безопасности алкогольной продукции», выданные до дня его вступления в силу, действительны до окончания срока их действия, но не позднее 9 января 2024 года. Также до 9 января 2024 г. допускаются: производство и выпуск в обращение на территориях государств-членов ЕАЭС продукции, не подлежавшей до дня вступления в силу указанного ТР ТС обязательной оценке соответствия обязательным требованиям, установленным актами, входящими в право ЕАЭС, или законодательством государства-члена, без документов об обязательной оценке соответствия продукции и без маркировки национальным знаком соответствия (знаком обращения на

рынке); производство и выпуск в обращение на территориях государств-членов ЕАЭС продукции в соответствии с обязательными требованиями, ранее установленными актами, входящими в право ЕАЭС, и законодательством государства-члена, при наличии документов об оценке соответствия продукции указанным обязательным требованиям, выданных или принятых до дня вступления в силу ТР ЕАЭС 047/2018.

Решение Коллегии ЕЭК № 63 от 16.04.2019 г. «О внесении изменения в раздел 2.1 перечня товаров, в отношении которых установлен разрешительный порядок ввоза на таможенную территорию Евразийского экономического союза и (или) вывоза с таможенной территории Евразийского экономического союза»

Внесены уточнения в перечень озоноразрушающих веществ, в отношении которых установлен разрешительный порядок ввоза и вывоза. В разделе 2.1 перечня товаров, слово «1,1-дифторхлор, 2-дифтор, 3-дихлорпропан» заменено словом «1,1-дифторхлор, 2-дифтор, 3-хлорфторпропан».

Решение Коллегии ЕЭК № 78 от 21.05.2019 г. «О внесении изменений в раздел 20 главы II Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)»

Актуализирован порядок обращения на территории ЕАЭС дезинфекционных средств. В новой редакции изложен раздел 20 главы II документа. Установлены основные требования к дезинфицирующим, дезинсекционным и дератизационным средствам, предназначенным для применения в быту, в лечебно-профилактических учреждениях и на других объектах для обеспечения безопасности и здоровья людей (кроме применяемых в ветеринарии) (код ТН ВЭД ЕАЭС 3808). Новая редакция распространяется на дезинфекционные средства для профессионального применения, розничной продажи (из товарных позиций 2801-2853, 2901-2942, 3307, 3604 и 3808 ТН ВЭД ЕАЭС), за исключением средств, применяемых в ветеринарии и сельском хозяйстве. Предусматривается, что обращение дезинфекционных средств на территории ЕАЭС при наличии свидетельства о государственной регистрации, выданного до вступления настоящего Решения в силу, осуществляется до окончания срока его действия. Требования к репеллентным дерматологическим средствам индивидуальной защиты от воздействия биологических факторов (насекомых), используемым в условиях промышленного производства, вступают в силу с даты вступления в силу решения Совета ЕЭК о внесении в ТР ТС 019/2011 «О безопасности средств индивидуальной защиты» изменений в части требований к токсичности, безопасности и физико-химическим показателям средств.

**Решение Коллегии ЕЭК № 80 от 21.05.2019 г.
«О внесении изменений в Решение Комиссии Таможенного союза № 799 от 23 сентября 2011 г.»**

В новой редакции изложен перечень стандартов, в результате применения которых на добровольной основе обеспечивается соблюдение требований ТР ТС 00*/2011 регламента «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». Внесены изменения в перечень стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и исполнения требований указанного ТР ТС. В частности, в перечень включен ряд новых позиций, в отношении некоторых позиций скорректирован срок их применения.

**Решение Совета ЕЭК № 32 от 29.03.2019 г.
«О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза “О безопасности парфюмерно-косметической продукции” (ТР ТС 009/2011)»**

Усовершенствован ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». Из многочисленных внесенных поправок можно выделить: введение новых терминов и определений, в том числе «парфюмерно-косметическая продукция для искусственного загара», «продукция с микробиологически низким риском» и др.; запрет на использование в качестве ингредиентов в средствах гигиены полости рта сахарозы и других легкоферментируемых углеводов; обязательность указания дополнительных предупредительных надписей для аэрозольной продукции с пропеллентом; обязательность информации на маркировке пробников для демонстрации свойств продукции, не предназначенных для передачи потребителям; включение порядка обеспечения соответствия парфюмерно-косметической продукции требованиям ТР ТС, случаи принятия декларации о соответствии продукции требованиям ТР ТС без проведения дополнительных или повторных исследований (испытаний); расширение перечня веществ, запрещенных к использованию в парфюмерно-косметической продукции, или разрешенных с учетом ограничений.

**Решение Совета ЕЭК № 55 от 28.05.2019 г.
«О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза “О безопасности средств индивидуальной защиты” (ТР ТС 019/2011)»**

Внесены уточнения в ТР ТС 019/2011 «О безопасности средств индивидуальной защиты». Речь идет, в частности, об изменениях в требованиях безопасности к средствам индивидуальной защиты от механических воздействий, от химических факторов, от пониженных температур, повышенных температур и тепловых излучений, от термических рисков электрической дуги, неионизирующих излучений, поражений электрическим током, а также от воздействия статического электричества.

Приложения 4 «Формы подтверждения соответствия средств индивидуальной защиты» и 5 «Список

средств индивидуальной защиты, подлежащих обязательному подтверждению соответствия при выпуске в обращение на территории государств-членов Таможенного союза» дополнены рядом позиций.

**Федеральный закон № 38-ФЗ от 18.03.2019 г.
«О внесении изменений в Закон Российской Федерации “О защите прав потребителей” в части совершенствования государственной политики в сфере защиты прав потребителей»**

Определены способы подачи потребителями обращений по вопросам защиты их прав. Установлено, что обращение потребителя может быть направлено в письменной форме на бумажном носителе или в электронной форме в орган государственного надзора, иные уполномоченные федеральные органы исполнительной власти, орган исполнительной власти субъекта РФ либо орган местного самоуправления. Обращение может быть направлено по почте, с использованием сети «Интернет», официального сайта органа государственного надзора, иных уполномоченных федеральных органов исполнительной власти, органа исполнительной власти субъекта РФ, либо органа местного самоуправления, единого портала государственных и муниципальных услуг, либо регионального портала государственных и муниципальных услуг, а также может быть принято при личном приеме заявителя.

В многофункциональных центрах предоставления государственных и муниципальных услуг может осуществляться прием обращений потребителей и их консультирование по вопросам защиты прав на основании соглашений о взаимодействии между многофункциональными центрами и органами исполнительной власти или органами местного самоуправления.

Определено, что органы исполнительной власти субъектов РФ разрабатывают региональные программы по защите прав потребителей и оказывают содействие органам местного самоуправления и общественным объединениям потребителей (их ассоциациям, союзам) при защите прав потребителей. На Роспотребнадзор возлагаются полномочия по утверждению методических рекомендаций по разработке и реализации региональных и муниципальных программ по защите прав потребителей.

**Федеральный закон № 93-ФЗ от 01.05.2019 г.
«О внесении изменений в Федеральный закон “О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию” и отдельные законодательные акты Российской Федерации»**

Определен порядок реализации запрета на распространение среди детей информации, содержащей изображение или описание сексуального насилия. Организатор зрелищного мероприятия (включая демонстрацию фильмов при кино- и видеообслуживании), демонстрирующего такую информацию, обязан не допускать на мероприятие лиц, не достигших

18 лет. В целях выполнения указанной обязанности лицо, осуществляющее реализацию входных билетов или контролирующее проход на такое мероприятие, вправе потребовать у посетителя документ, удостоверяющий личность и возраст. Перечень соответствующих документов будет устанавливаться уполномоченным Правительством РФ федеральным органом исполнительной власти. Установлен запрет допуска к распространению указанной информационной продукции на расстоянии менее чем сто метров до территорий образовательных организаций, детских медицинских, санаторно-курортных, физкультурно-спортивных организаций, организаций культуры, организаций отдыха и оздоровления детей.

Указ Президента РФ № 97 от 11.03.2019 г. «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу»

К приоритетным направлениям государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности отнесены: мониторинг химических и биологических рисков; совершенствование нормативно-правового регулирования и государственного управления; развитие ресурсного обеспечения безопасности; осуществление комплекса мер по нейтрализации, предупреждению и минимизации химических и биологических рисков, повышению защищенности населения и окружающей среды от негативного воздействия опасных химических и биологических факторов, а также оценка эффективности указанных мероприятий. Признаны утратившими силу «Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», утвержденные 1 ноября 2013 г. № Пр-2573.

«Перечень поручений по итогам расширенного заседания президиума Государственного совета»

Президентом РФ утвержден перечень поручений по итогам расширенного заседания президиума Государственного совета 12 февраля 2019 года. По итогам заседания Президент РФ также поставил ряд вопросов, в том числе: рассмотреть целесообразность распространения «Единой национальной системы цифровой маркировки и прослеживаемости товаров» на основные строительные и иные материалы, влияющие на безопасность объектов капитального строительства.

Информация Совета при Президенте Российской Федерации по развитию гражданского общества и правам человека от 11.06.2019 «Минприроды и Роспотребнадзор направили экологической комиссии СПЧ предложения о сокращении образования отходов»

В рамках проводимого Советом при Президенте РФ по развитию гражданского общества и правам

человека была представлена позиция Минприроды России и Роспотребнадзора по вопросу политики в сфере обращения с отходами.

Роспотребнадзор полагает важным законодательно закрепить, в числе прочего: поэтапное сокращение (вплоть до полного запрета) производства одноразовых пластиковых пакетов для розничной торговли; стимулирование производства и использования в тароупаковочном хозяйстве многоразовой упаковки и полимерных материалов, способных саморазрушаться; стимулирование вовлечения во вторичный оборот тары и упаковки; обязательную сертификацию знака «биоразлагаемая» или «экологически безопасная утилизация»; установление обязательных норм многократности использования отдельных видов тары и упаковки.

Роспотребнадзор полагает необходимым разработку нормативно-правовых актов о запрете на захоронение и уничтожение продуктов питания, пригодных для употребления в пищу, а также обеспечение нормативной поддержки порядка использования пищевых отходов и невостребованных пищевых продуктов как источников биоэнергетики.

Минприроды России поддерживает инициативу введения запрета на продажу одноразовых изделий из пластика для снижения степени негативного воздействия хозяйственной деятельности на окружающую среду. Оговаривается, что запрет должен иметь достаточную обоснованность и учитывать возникающие для хозяйствующих субъектов экономические последствия.

Постановление Правительства РФ № 222 от 28.02.2019 г. «Об изменении и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»

Внесены уточнения в правила осуществления санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска через государственную границу РФ. В частности, установлено, что при выявлении подконтрольных товаров, подлежащих оценке (осмотру, досмотру) в пунктах пропуска, определенных Правительством РФ, должностное лицо таможенного органа принимает решение о направлении таких товаров для проведения их оценки (осмотра, досмотра) должностными лицами Роспотребнадзора. По результатам проведенной оценки (осмотра, досмотра) должностными лицами Роспотребнадзора принимается решение о разрешении или запрещении ввоза на таможенную территорию Евразийского экономического союза этих подконтрольных товаров.

Постановление Правительства РФ № 250 от 09.03.2019 г. «О внесении изменений в Правила определения технологии в качестве наилучшей доступной технологии, а также разработки, актуализации и опубликования информационно-технических справочников по наилучшим доступным технологиям»

Установлен порядок определения технологии в качестве наилучшей доступной технологии и опубликования информационно-технических справочников по таким технологиям. Технологические процессы, оборудование, технические способы и методов для отнесения к наилучшей доступной технологии должны рассматриваться на соответствие следующим критериям: наименьший уровень негативного воздействия на окружающую среду в расчете на единицу времени или объем производимой продукции, выполняемой работы, оказываемой услуги; высокая экономическая эффективность внедрения и эксплуатации; применение ресурсо- и энергосберегающих методов; наименьший период внедрения; уже реализованное промышленное внедрение на 2 и более объектах в РФ.

Постановление Правительства РФ № 284 от 19.03.2019 г. «О внесении изменений в Положение о Правительственной комиссии по вопросам биологической и химической безопасности Российской Федерации»

Уточнены полномочия Правительственной комиссии по вопросам биологической и химической безопасности. Комиссия обеспечивает взаимодействие федеральных органов исполнительной власти в области биологической и химической безопасности, в том числе по вопросам создания системы мониторинга и контроля над уровнем безопасности РФ, учета факторов риска развития чрезвычайных ситуаций, в том числе возникновения эпидемий и пандемий, роста числа инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих, увеличения случаев отравлений.

Постановление Правительства РФ № 262 от 13.03.2019 г. «Об утверждении Правил создания и эксплуатации системы автоматического контроля выбросов загрязняющих веществ и (или) сбросов загрязняющих веществ»

Система автоматического контроля создается в целях обеспечения автоматического измерения и учета показателей выбросов и (или) сбросов, фиксации и передачи информации об указанных показателях в государственный реестр объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, на объектах, относящихся к объектам I категории в соответствии с законодательством об охране окружающей среды.

Утвержденными Правилами устанавливаются: задачи и этапы создания системы автоматического контроля; требования к содержанию и разработке программы создания системы автоматического контроля; требования к источникам НВОС, включаемым в программу; требования к проектированию систем автоматического контроля.

Постановление Правительства РФ № 263 от 13.03.2019 г. «О требованиях к автоматическим средствам измерения и учета показателей выбросов загрязняющих веществ и (или) сбросов загрязняющих веществ, к техническим средствам

фиксации и передачи информации о показателях выбросов загрязняющих веществ и (или) сбросов загрязняющих веществ в государственный реестр объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду»

Автоматические средства измерения и учета показателей выбросов загрязняющих веществ должны соответствовать требованиям законодательства РФ об обеспечении единства измерений и обеспечивать передачу информации о показателях выбросов и (или) сбросов загрязняющих веществ по информационно-телекоммуникационным сетям в государственный реестр объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду. Постановлением устанавливаются виды автоматических средств измерений; максимально допустимая погрешность средств измерений; требования к периодичности передачи информации о результатах измерений; требования к программному обеспечению технических средств фиксации и передачи информации; требования к сроку хранения информации, полученной от автоматических средств измерения.

Постановление Правительства РФ № 289 от 21.03.2019 г. «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации»

В указанный перечень включено 7 видов регионального государственного надзора: экологический, строительный, жилищный, надзор в области защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, за обеспечением сохранности автомобильных дорог регионального и межмуниципального значения, надзор в области регулируемых государством цен (тарифов) и ветеринарный надзор.

Постановление Правительства РФ № 515 от 26.04.2019 г. «О системе маркировки товаров средствами идентификации и прослеживаемости движения товаров»

В государственной информационной системе мониторинга будут регистрироваться все этапы оборота маркированных товаров от производства (ввоза) до розничной продажи.

Правительство РФ утвердило, в частности: порядок маркировки товаров, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации, порядок представления участниками оборота товаров информации для ее включения в информационную систему мониторинга; порядок создания и эксплуатации государственной информационной системы мониторинга (ГИСМ), порядок взаимодействия ГИСМ с иными информационными системами, требования к формированию сведений и их защите.

Постановление Правительства РФ № 479 от 22.04.2019 г. «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы»

Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий, призвана обеспечить завоевание и укрепление передовых позиций Российской Федерации в области генетической инженерии. Основными задачами Программы являются: формирование условий для развития научной, научно-технической деятельности, создание генетических технологий, в том числе технологий генетического редактирования; развитие кадрового потенциала российской науки и высокопрофессиональных компетенций в области генетических технологий; снижение зависимости российской науки от иностранных баз генетических и биологических данных, иностранного специализированного программного обеспечения и приборов.

Программа рассчитана на период 2019–2027 годы и включает в себя следующие направления: биобезопасность и обеспечение технологической независимости; генетические технологии для развития сельского хозяйства; генетические технологии для медицины; генетические технологии для промышленной микробиологии.

Постановление Правительства РФ № 691 от 31.05.2019 г. «Об утверждении Правил отнесения централизованных систем водоотведения (канализации) к централизованным системам водоотведения поселений или городских округов и о внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации № 782 от 5 сентября 2013 г.»

Постановлением устанавливается перечень оснований отнесения централизованной системы водоотведения (канализации) к централизованным системам водоотведения поселений и городских округов; перечень оснований отнесения сточных вод, принимаемых в централизованную систему водоотведения (канализации), к сточным водам, учитываемым в целях отнесения централизованной системы водоотведения (канализации) к централизованным системам водоотведения (канализации) поселений и городских округов; порядок определения объемов сточных вод, принимаемых в централизованную систему водоотведения (канализации).

Распоряжение Правительства РФ № 914-р от 10.05.2019 г. «О внесении изменений в Перечень загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды, утв. распоряжением Правительства РФ № 1316-р от 08.07.2015 г.»

Скорректирован перечень загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды. Вводится новый вид загрязняющих веществ – «Пыль каменного угля»; в качестве самостоятельного вида загрязняющих веществ выделяется этилбензол (стирол); исключается терефталевая кислота.

Распоряжение Правительства РФ № 1124-р от 29.05.2019 г. «Об утверждении плана мероприятий по реализации Стратегии экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года»

В рамках реализации Стратегии экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной Указом Президента РФ № 176 от 19.04.2017 г. установлен перечень конкретных мероприятий, в числе которых: внесение в законодательство РФ изменений по приданию особого правового статуса отходам, которые используются в качестве вторичных ресурсов; подготовка предложений о стимулировании организаций, применяющих отходы в качестве вторичных ресурсов, для производства продукции, оказания услуг; внесение изменений о создании системы экологического аудита; утверждение методики определения выбросов вредных (загрязняющих) веществ от передвижных источников; (включая средства, использующие природный газ как топливо); мониторинг мер в области обращения с твердыми коммунальными отходами, разработка документов, обеспечивающих эффективное функционирование региональных операторов в области обращения с твердыми коммунальными отходами; создание и развитие государственного фонда данных государственного экологического мониторинга с территориальными и функциональными подсистемами, обеспечивающего достоверной экологической информацией органы исполнительной власти всех уровней, заинтересованные бизнес-структуры, промышленные и производственные организации; строительство, реконструкция и модернизация систем очистных сооружений поселений и городских округов; подготовка предложений по стимулированию использования экологически чистого транспорта (включая средства, использующие природный газ как газомоторное топливо); установление, описание границ особо охраняемых природных территорий их охранных зон, водоохраных зон, прибрежных защитных полос и внесение сведений о таких границах в Единый государственный реестр недвижимости; определение оптимальных значений индикаторов экологической безопасности; подготовка поправок в двусторонние и многосторонние международные соглашения по трансграничному воздействию на окружающую среду, в целях защиты национальных интересов Российской Федерации.

Приказ Роспотребнадзора № 42, ФМБА России № 13 от 29.01.2019 г. «Об утверждении Порядка представления материалов, свидетельствующих о наличии обстоятельств, являющихся основанием для принятия (приостановления действия, отмены) решения о нежелательности пребывания (проживания) иностранного гражданина или лица без гражданства в Российской Федерации принятого в связи с наличием обстоятельств, создающих реальную угрозу здоровью населе-

ния...» (зарегистрировано в Минюсте России 15.04.2019 г. № 54379)

Определен порядок принятия решений о нежелательности пребывания иностранца в РФ в связи с наличием обстоятельств, создающих угрозу здоровью населения. Решения принимаются уполномоченными должностными лицами Роспотребнадзора и ФМБА России и их территориальных органов, как и решения о приостановлении действия и отмене. При выявлении оснований, установленных законом, уполномоченный федеральный орган, его территориальный орган обеспечивает контроль за своевременной организацией и проведением полного комплекса противоэпидемических (профилактических) мероприятий; принимает меры по контролю за осуществлением работодателями действий по проведению противоэпидемических (профилактических) мероприятий при выявлении инфекционных заболеваний у работников; подготавливает материалы подтверждающие основания нежелательности пребывания иностранца. Решение подлежит отмене при подтверждении медицинскими документами факта излечения иностранца от инфекционного заболевания, опасного для окружающих. Приказом утверждены формы документов, используемых при осуществлении процедур.

Приказ Роспотребнадзора № 95 от 25.02.2019 г. «Об утверждении типовых форм актов о проведении контрольной закупки товаров (работ, услуг)» (зарегистрировано в Минюсте России 22.05.2019 г. № 54688)

Утверждены типовые формы актов о проведении контрольной и дистанционной контрольной закупки товаров (работ, услуг). В актах, в числе прочего, указываются: сведения о товарах (работах, услугах), приобретенных в ходе контрольной закупки; сведения о товарах, направленных на проведение исследований (испытаний) экспертам и (или) экспертным организациям; сведения о должностных лицах, проводящих контрольную закупку; сведения о применении фото- и киносъемки или видеозаписи, иных способов фиксации контрольной закупки; сведения о способах приобретения товаров (работ, услуг); сведения о способах оплаты товаров (работ, услуг); сведения о выявленных нарушениях обязательных требований; перечень документов, прилагаемых к акту о проведении контрольной закупки; сведения о дате и способе направления экземпляра контрольной закупки лицу, в отношении которого проводилась контрольная закупка.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 2 от 06.03.2019 г. «О проведении подчищающей иммунизации против кори на территории Российской Федерации» (зарегистрировано в Минюсте России 11.03.2019 г. № 54004)

Работодатели должны до конца года обеспечить проведение иммунизации против кори рабо-

тающих у них иностранцев, не болевших корью и не имеющих прививок или сведений о них. Мероприятие осуществляется в рамках проведения с 1 апреля по 1 октября 2019 в субъектах РФ подчищающей иммунизации против кори населения, а также трудовых мигрантов, не привитых против кори.

Регионам поручено выявлять детей и взрослых (в том числе ведущих кочевой образ жизни, беженцев, мигрантов), не болевших корью, не привитых против кори, привитых однократно, не имеющих сведений о прививках против кори и не включенных в утвержденный на 2019 год план профилактических прививок.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 6 от 25.03.2019 г. «О внесении изменений в постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 45 от 23.07.2008 г. “Об утверждении СанПиН 2.4.5.2409–08”» (зарегистрировано в Минюсте России 08.04.2019 № 54310)

Йодированная соль должна стать обязательным ингредиентом при приготовлении школьного питания. Соответствующее изменение внесено в СанПиН 2.4.5.2409–08 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования», утвержденное Постановлением Главного государственного санитарного врача России № 45 от 23.07.2008 г. Данное изменение вступит в силу с 1 января 2020 года. Срок действия СанПиН 2.4.5.2409–08 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования» продлен до 1 октября 2023 года.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 8 от 22.05.2019 г. «О внесении изменений в санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.4.2.2821–10 “Санитарно-эпидемиологические требования к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях”» (зарегистрировано в Минюсте России 28.05.2019 № 54764)

Уточнены требования, касающиеся ориентации окон учебных помещений в школах, а также перечень школьных помещений, где допускается отсутствие инсоляции.

Отменены положения, согласно которым: окна учебных помещений должны быть ориентированы на южные, юго-восточные и восточные стороны горизонта; на северные стороны горизонта могут быть ориентированы окна кабинетов черчения, рисования, а также помещения кухни; ориентация кабинетов информатики - на север, северо-восток.

В перечень помещений школ, где допускается отсутствие инсоляции, включены обеденный зал и зона рекреации. Из него исключены кабинеты физики, химии, рисования и черчения.

Письмо Роспотребнадзора № 02/7646–2019–27 от 29.05.2019 г. «О направлении разъяснений»

В предприятиях общественного питания, работающих по индивидуальным заказам, не запрещено приготовление блюд со свойствами и степенью готовности, указанными их заказчиком. Это касается также блюд, приготовленных из переработанного продовольственного сырья (тартары из сырого мяса и рыбы, суши, строганины и т.п.), мясных блюд с различной степенью прожарки (стейки), за исключением отдельных видов эпидемиологически значимых блюд. Указанное не препятствует изготовлению блюд из продовольственного сырья или из продуктов с различной температурной обработкой (рыбы, мяса) в объектах общественного питания, в том числе сетевых.

Письмо Роспотребнадзора № 02/6111–2019–27 от 29.04.2019 г. «Об особенностях правового регулирования отношений в сфере обращения отходов производства и потребления»

При проведении санитарно-эпидемиологической оценки мест (площадок) накопления ТКО необходимо учитывать группы раздельно собираемых отходов, а также факторы, влияющие на эпидемиологические и гигиенические риски, связанные с соответствующей группой отходов. Соответственно, периодичность вывоза раздельно собранных отходов может устанавливаться по каждой группе отходов. В целом практика раздельного сбора отходов в субъектах РФ свидетельствует о целесообразности их вывоза, за исключением отходов, содержащих остатки пищи, по мере накопления, но не реже 1 раза в 7 дней.

Информация «Роспотребнадзор разъясняет: региональный оператор не вправе отказать потребителю в заключении договора на вывоз ТБО»

Сообщается, что в соответствии со статьей 426 ГК РФ отказ лица, осуществляющего предпринимательскую или иную приносящую доход деятельность, от заключения публичного договора при наличии возможности предоставить потребителю соответствующие товары, услуги, выполнить для него соответствующие работы не допускается. В тех случаях, когда региональный оператор уклоняется от заключения договора, другая сторона (потребитель) вправе обратиться в суд с требованием о понуждении заключить соответствующий договор. У потребителя – собственника жилого дома или части жилого дома – в свою очередь есть самостоятельная обязанность обеспечивать обращение с ТКО путем заключения договора с региональным оператором, что предусмотрено статьей 30 ЖК РФ и статьей 24.7 Федерального закона № 89-ФЗ от 24.06.1998 г. «Об отходах производства и потребления».

Информация Роспотребнадзора от 08.05.2019 «О маркировке табачной продукции средствами идентификации»

До 30 июня 2019 года производители и импортеры табачной продукции должны зарегистрироваться

в ГИС мониторинга за оборотом товаров, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации. Данная обязанность установлена Постановлением Правительства РФ № 224 от 28.02.2019 г.

Производство и ввод в оборот сигарет (код по ОКПД 2 – 12.00.11.130, по ТН ВЭД ЕАЭС – 2402 20) и папирос (код по ОКПД 2 – 12.00.11.140, по ТН ВЭД ЕАЭС – 2402 20 900 0) без нанесения на них средств идентификации и передачи в указанную информационную систему сведений о маркировке средствами идентификации и их первой продаже (передаче, реализации) допускается до 01.07.2019. Розничная продажа указанных видов табачной продукции, произведенных (ввезенных) после 01.07.2019, допускается только при условии передачи в данную информационную систему сведений об их продаже. Оборот сигарет и папирос, соответствующих указанным кодам, не маркированных средствами идентификации, допускается до 01.07.2020, а прочих видов табачной продукции – до 01.07.2021.

МР 2.1.4.0143–19. 2.1.4. «Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Методика по оценке повышения качества питьевой воды, подаваемой системами централизованного питьевого водоснабжения. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 27.03.2019)

Утверждена методика оценки повышения качества питьевой воды, подаваемой системами централизованного питьевого водоснабжения, с учетом реализации федерального проекта «Чистая вода». Методика предназначена для органов, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор за состоянием централизованного питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения, органов исполнительной власти, органов местного самоуправления, а также для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, обеспечивающих водоподготовку, транспортировку (подачу) воды абонентам системы централизованного водоснабжения в штатном режиме. Результаты оценки используются для определения эффективности реализации региональных программ и планов действий по управлению качеством питьевой воды, а также как основа для информирования населения и органов власти об уровне обеспеченности населения качественной питьевой водой.

Приказ Минздрава России № 36н от 31.01.2019 г. «Об утверждении Порядка проведения экспертизы связи заболевания с профессией и формы медицинского заключения о наличии или об отсутствии профессионального заболевания» (зарегистрировано в Минюсте России 19.03.2019 № 54085)

Определены правила проведения экспертизы в целях установления наличия причинно-следственной связи заболевания с профессиональной деятельностью. Экспертиза связи заболевания с профессией

проводится специализированной медицинской организацией или специализированным структурным подразделением медицинской или иной организации, имеющей лицензию на медицинскую деятельность в части работ (услуг) по «профпатологии» и «экспертизе связи заболевания с профессией» (центр профессиональной патологии). Для проведения экспертизы формируется постоянно действующая врачебная комиссия, на основании протокола которой уполномоченный руководителем центра профессиональной патологии медицинский работник в течение 1 рабочего дня с момента вынесения решения по утвержденной форме оформляет медицинское заключение о наличии или об отсутствии у гражданина профессионального заболевания.

Приказ Минтруда России № 52н, Минздрава России № 35н от 31.01.2019 г. «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2019 г. № 54059)

Установлен перечень медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы. Приведен перечень медицинских обследований (основные и дополнительные исследования) у взрослого и у детского населения, включая сроки давности, которые не должны превышать.

ПАМЯТИ ГУРИЯ НИКОЛАЕВИЧА КРАСОВСКОГО



16 августа 2019 г. исполнилось бы 90 лет со дня рождения и 65 лет с начала научной и общественной деятельности Гурия Николаевича Красовского – ученого-гигиениста, члена-корреспондента РАМН, доктора медицинских наук, профессора, большого ученого и человека.

Основную часть своей научной жизни Гурий Николаевич посвятил Научно-исследовательскому институту экологии человека и гигиены окружающей среды МЗ РФ им. А.Н. Сысина, где им воспитано немало учеников и последователей.

Масштаб такой выдающейся личности, какой, несомненно, был Г.Н. Красовский, как это часто бывает, начинает осознаваться и оцениваться только после его ухода.

Гурий Николаевич – один из ведущих отечественных специалистов в области санитарной токсикологии, методологии гигиенического нормирования и оценки опасности химических загрязнений воды. Красовский многие годы проводил важнейшие исследования по разработке принципов, критериев и методов оценки токсичности веществ в воде, моделирования интоксикаций и экстраполяции токсикологических данных с животных на человека. Им сформулированы приоритетные оценочные показатели опасности загрязнений воды, по гармонизации гигиенических нормативов.

Методы ускоренного нормирования веществ в воде, схема этапного установления ПДК с классификацией веществ по степени токсичности и опасности, система критериев вредности веществ – все это результаты научных изысканий Г.Н. Красовского.

Гурий Николаевич разработал более 30 нормативно-методических документов, которые были использованы при обосновании около 1000 ПДК в воде. 13 авторских свидетельств на изобретения – лучшее доказательство новизны и актуальности его идей.

Профессора всегда отличали бескомпромиссная преданность науке, высочайший профессионализм, феноменальная эрудиция, широта научных взглядов и готовность поделиться своим богатейшим опытом исследований и энциклопедическими знаниями во всех областях гигиены, токсикологии, экологии человека и биологии в целом.

31 марта 2019 г. Г.Н. Красовский ушел из жизни, но остались его идеи, книги, статьи, последователи, а значит, его жизнь еще долго будет продолжаться...

Коллеги, соратники, ученики

Редколлегия журнала «Анализ риска здоровью»

Коллектив Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения