

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
Переводчик – Н.В. Дубровская

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 30.09.2019.

Формат 90×60/8.

Усл. печ. л. 22,5.

Заказ № 160/2019.

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 «Пресса России»:**
годовая подписка – 04153,
полугодовая подписка – 83927

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.Г. Мальшева – д.б.н., проф. (г. Москва)

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

А.Я. Первалов – 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 – д.м.н., проф. (г. Страсбург, Франция)

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

Ю.А. Ревазова – д.б.н., проф. (г. Москва)

В.С. Репин – д.б.н., проф. (г. Санкт-Петербург)

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

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

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

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

А. Тсакалоф – проф. (Ларисса, Греция)

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

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

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

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

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

П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

3

Июль 2019 сентябрь

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, Д.В. Горяев
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ТОЧЕК
И ПРОГРАММ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА КАЧЕСТВОМ
АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА В РАМКАХ СОЦИАЛЬНО-
ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ДЛЯ ЗАДАЧ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ»

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ГИГИЕНЕ

А.Н. Дерябин, Т.Н. Унгурияну, Р.В. Бузинов
РИСК ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЙ
С ЭКСПОЗИЦИЕЙ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПОЧВЫ

*Е.П. Тарутта, О.В. Проскурина,
Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян*
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ
БЛИЗОРУКОСТИ В ДОШКОЛЬНОМ И РАННЕМ
ШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

*К.С. Голохваст, К.Ю. Кириченко, П.Ф. Кикю,
Н.В. Ефимова, М.Ф. Савченков, И.А. Вахнюк,
Д.Ю. Косьянов, С.А. Медведев, В.П. Сопарев, В.А. Дрозд*
СОДЕРЖАНИЕ НАНО- И МИКРОЧАСТИЦ В ВОЗДУХЕ
РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ГАЛЬВАНИЧЕСКОГО
ПРОИЗВОДСТВА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, Л.М. Бородина, М.Ю. Гаврюшин
АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ТРУДОСПОСОБНОГО
НАСЕЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО КОНТАМИНАЦИЕЙ
ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ (ОПЫТ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ)

И.Б. Перова, К.И. Эллер, Е.В. Тумольская
РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА НЕДЕКЛАРИРОВАННОГО
ДОБАВЛЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ
ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5 В БАД К ПИЩЕ РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ

*И. Бострём, Т. Ри́зе, К. Бьёрневик, К.-М. Мур,
М. Паггиатти, К. Вольфзон, А.-М. Ландблом*
ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА И ВОЗДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ
РАСТВОРИТЕЛЕЙ КАК ОДИН ИЗ НИХ

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Р.В. Дмитриев
ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ УГРОЗЫ
РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РОССИИ
МИГРАНТАМИ ИЗ СТРАН АФРИКИ И АЗИИ

*Е.Г. Симонова, А.А. Шабейкин, С.Р. Раичич, М.Н. Локтионова,
С.А. Сабурова, М.А. Патяшина, В.И. Ладный, А.М. Гулюкин*
ПРИМЕНЕНИЕ ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОЙ
И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ
ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

*Н.В. Шартова, Д.А. Шапошников,
П.И. Константинов, Б.А. Ревич*
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВ ТЕМПЕРАТУРНО-ЗАВИСИМОЙ
СМЕРТНОСТИ НА ОСНОВЕ УНИВЕРСАЛЬНОГО
ИНДЕКСА ТЕПЛООВОГО КОМФОРТА – UTCI

PREVENTIVE HEALTHCARE: TOPICAL ISSUES OF HEALTH RISK ANALYSIS

4 *N.V. Zaitseva, I.V. May, S.V. Kleyn, D.V. Goryaev*
METHODICAL APPROACHES TO SELECTING
OBSERVATION POINTS AND PROGRAMS
FOR OBSERVATION OVER AMBIENT AIR QUALITY
WITHIN SOCIAL AND HYGIENIC MONITORING
AND “PURE AIR” FEDERAL PROJECT

HEALTH RISK ANALYSIS IN HYGIENE

18 *A.N. Deryabin, T.N. Unguryanu, R.V. Buzinov*
POPULATION HEALTH RISK CAUSED BY EXPOSURE
TO CHEMICALS IN SOILS

26 *E.P. Tarutta, O.V. Proskurina,
N.A. Tarasova, G.A. Markosyan*
ANALYSIS OF RISK FACTORS THAT CAUSE MYOPIA
IN PRE-SCHOOL CHILDREN AND PRIMARY SCHOOL
STUDENTS

34 *K.S. Golokhvast, K.Yu. Kirichenko, P.F. Kiku,
N.V. Efimova, M.F. Savchenkov, I.A. Vakhnyuk,
D.Yu. Kosyanov, S.A. Medvedev, V.P. Soparev, V.A. Drozd*
NANO- AND MICRO-PARTICLES CONCENTRATIONS
IN WORKING AREA AIR AT GALVANIC
PRODUCTION: PILOT RESEARCH

42 *D.O. Gorbachev, O.V. Sazonova, L.M. Borodina, M.Y. Gavryushin*
ANALYZING HEALTH RISKS FOR EMPLOYABLE
POPULATION CAUSED BY FOOD PRODUCTS
CONTAMINATION (EXPERIENCE GAINED
IN SAMARA REGION)

50 *I.B. Perova, K.I. Eller, E.V. Tumol'skaya*
SCREENING RESULTS FOR NON-DECLARED
SYNTHETIC PHOSPHODIESTERASE-5 INHIBITORS
BEING ADDED DIETARY SUPPLEMENTS
OF PLANT ORIGIN

60 *I. Boström, T. Riise, K. Björnevik, K.-M. Myhr,
M. Pughatti, C. Wolfson, A.-M. Landtblom*
ENVIRONMENTAL FACTORS IN MULTIPLE SCLEROSIS,
FOCUSING EXPOSURE TO ORGANIC SOLVENTS

HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY

67 *R.V. Dmitriev*
ASSESSING POTENTIAL THREAT OF HIV-INFECTION
SPREAD IN RUSSIA BY MIGRANTS FROM ASIAN
AND AFRICAN COUNTRIES

74 *E.G. Simonova, A.A. Shabeikin, S.R. Raichich,
M.N. Loktionova, S.A. Saburova, M.A. Patyashina,
V.I. Ladnyi, A.M. Gulyukin*
GEOINFORMATION TECHNOLOGIES FOR ASSESSING
EPIZOOTOLOGIC AND EPIDEMIOLOGIC SITUATION
WITH ANTHRAX

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

83 *N.V. Shartova, D.A. Shaposhnikov,
P.I. Konstantinov, B.A. Revich*
UNIVERSAL THERMAL CLIMATE INDEX (UTCI)
APPLIED TO DETERMINE THRESHOLDS
FOR TEMPERATURE-RELATED MORTALITY

С.Ю. Франовский, В.В. Турбинский, Е.И. Окс, С.Б. Бортникова
ЭЛЕМЕНТНЫЕ МАРКЕРЫ ЭКСПОЗИЦИИ
ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ
НА ОРГАНИЗМ БЕЛЫХ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР
ХИМИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ
СУРЬМЫ И МЫШЬЯКА

*И.А. Умнягина, Т.В. Блинова, Л.А. Страхова,
В.В. Трошин, С.А. Колесов, О.В. Шерстобитова*
ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНАЯ
ЗАЩИТА У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА, ИМЕЮЩИХ
КОНТАКТ С ВРЕДНЫМИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫМИ
ФАКТОРАМИ

А.В. Харин, И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко
ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У КУРЯЩИХ
ЮНОШЕЙ

*Ву Ти Транг, Ли Хоанг Дук, Нгаен Хай Ти,
Ле Ти Хонг Хао, Нгаен Сюан Чанг*
МУЛЬТИРАЗДЕЛЕНИЕ АНТОЦИАНОВ
И АНТОЦИАНИДИНОВ МЕТОДОМ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ С ОДНОВРЕМЕННЫМ
ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ПОВЕРХНОСТИ ОТКЛИКА

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

*А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, В.М. Руковицина,
Э.Т. Оганесян, М.П. Воронкова*
КАРДИОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ
ХРОМОН-3-АЛЬДЕГИДА В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА,
ОСЛОЖНЕННОГО ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ: СОЦИАЛЬНЫЕ, ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

*О.Ю. Милушкина, Н.А. Скоблина, С.В. Маркелова,
А.А. Татаринчик, Н.А. Бокарева, Д.М. Федотов*
ОЦЕНКА РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ ШКОЛЬНИКОВ
И СТУДЕНТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОБУЧАЮЩИХ
И ДОСУГОВЫХ ИНФОРМАЦИОННО-
КОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЗАДАЧАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.В. Богомолов, С.С. Чикова, Т.В. Зуева
ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СБОРА
И ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ
ДЕТЕРМИНАНТ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Р.С. Рахманов, Н.Н. Потехина, А.В. Тарасов, И.Н. Колдунов
ОЦЕНКА РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИЕЙ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ
ВЗРОСЛЫХ ПРИ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ
ОБУЧЕНИЯ И АККЛИМАТИЗАЦИИ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

С.И. Долomatov, Т.П. Сатаева, В. Жуков
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ,
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ТОКСИЧЕСКИХ
ЭФФЕКТОВ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ИОНАМИ КОБАЛЬТА
ПРИ ОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ
ЧЕЛОВЕКА

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

94 *S.Yu. Franovskii, V.V. Turbinskii, E.I. Oks, S.B. Bortnikova*
ELEMENTAL MARKERS OF EXPOSURE UNDER
COMBINED ORAL INTRODUCTION OF CHEMICAL
MIXTURES WITH PREVALENT ANTIMONY
AND ARSENIC INTO WHITE WISTAR RATS

104 *I.A. Umnyagina, T.V. Blinova, L.A. Strakhova,
V.V. Troshin, S.A. Kolesov, O.V. Sherstobitova*
OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT PROTECTION
IN PEOPLE OF VARIOUS AGE UNDER CONTACT
WITH ADVERSE OCCUPATIONAL FACTORS

112 *A.V. Kharin, I.V. Aver`yanova, S.I. Vdovenko*
ASSESSING MORPHOFUNCTIONAL STATE
OF MICROCIRCULATION CHANNEL
IN SMOKING YOUNG MALES

118 *Vu Thi Trang, Le Hoang Duc, Nguyen Hoai Thu,
Le Thi Hong Hao, Nguyen Xuan Trung*
MULTISEPARATION OF ANTHOCYANINS
AND ANTHOCYANIDINS BY HIGH PERFORMANCE
LIQUID CHROMATOGRAPHY COMBINED
WITH RESPONSE SURFACE METHODOLOGY

TOXICOLOGICAL RESEARCH IN HEALTH RISK ASSESSMENT

128 *A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, V.M. Rukovitsyna,
E.T. Oganesyanyan, M.P. Voronkova*
CARDIOTROPIC PROPERTIES OF CHROMONE-3-
ALDEHYDE DERIVATIVES UNDER AN EXPERIMENTAL
CARDIAC INFARCTION COMPLICATED
WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

HEALTH RISK ANALYSIS: SOCIAL, ECONOMIC FACTORS

135 *O.Yu. Milushkina, N.A. Skoblina, S.V. Markelova,
A.A. Tatarinchik, N.A. Bokareva, D.M. Fedotov*
ASSESSING HEALTH RISKS FOR SCHOOLCHILDREN
AND STUDENTS CAUSED BY EXPOSURE
TO EDUCATIONAL AND ENTERTAINING
INFORMATION TECHNOLOGIES

HEALTH RISK ANALYSIS RELATED TO ORGANIZATIONAL TASKS IN PUBLIC HEALTHCARE

144 *A.V. Bogomolov, S.S. Chikova, T.V. Zueva*
INFORMATION TECHNOLOGIES FOR DATA
COLLECTION AND PROCESSING WHEN ESTABLISHING
DETERMINANTS OF EPIDEMIC PROCESSES

154 *R.S. Rakhmanov, N.N. Potehina, A.V. Tarasov, I.N. Koldunov*
RISK ASSESSMENT FOR INCIDENCE WITH
COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ORGANIZED
COMMUNITIES AMONG THEIR MEMBERS ADAPTING
TO TRAINING AND ACCLIMATIZATION

ANALYTICAL REVIEWS

161 *S.I. Dolomatov, T.P. Sataeva, W. Zukow*
MODERN ASPECTS OF REGULATORY,
PATHOPHYSIOLOGICAL AND TOXIC EFFECTS
OF COBALT IONS DURING ORAL INTAKE
IN THE HUMAN BODY

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

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 504.064: 614.7

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.01

Читать
онлайн



МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ТОЧЕК И ПРОГРАММ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА КАЧЕСТВОМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА В РАМКАХ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ДЛЯ ЗАДАЧ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ»

Н.В. Зайцева¹, И.В. Май¹, С.В. Клейн¹, Д.В. Горяев²

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, 61404, Россия, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, Россия, 660049, г. Красноярск, ул. Каратанова, 21

Основной задачей, поставленной федеральным проектом «Чистый воздух» национального проекта «Экология», является существенное улучшение качества атмосферного воздуха городов, в которых проблемы загрязнения воздуха и ассоциированных с ним рисков для здоровья жителей стоят наиболее остро. Меры по изменению ситуации в этих городах поддержаны существенными государственными инвестициями. Результаты систематических инструментальных измерений в рамках государственных систем экологического и социально-гигиенического мониторинга рассматриваются как наиболее информативная и надежная база для оценки результативности и эффективности воздухоохраных мероприятий проекта. Цель исследования заключалась в разработке и апробации на конкретных примерах методических подходов к обоснованию точек и программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха в рамках социально-гигиенического мониторинга с учетом сложившейся сети экологического мониторинга. В качестве объектов для отработки подходов были рассмотрены два города из списка приоритетных: Красноярск и Чита. На территориях ведутся системные наблюдения. Имеются данные о составе выбросов всех основных источников загрязнения. В Красноярске сформирована сводная база данных параметров источников выбросов, в г. Чите такая база на момент разработки подходов отсутствовала. С учетом наличия исходных данных предложены алгоритмы формирования системы точек для размещения постов наблюдения и формирования программ мониторинга. Основным критерием для формирования системы наблюдений в рамках социально-гигиенического мониторинга выбраны показатели опасности и рисков для здоровья населения. Показано, что данные с постов экологического мониторинга без изменения локации последних могут быть использованы для решения задач оценки, прогнозирования рисков для здоровья и анализа эффективности принимаемых мер при условии дополнения программ исследований показателями, приоритетными по критериям опасности и рисков для здоровья человека. Для систем социально-гигиенического мониторинга предложены подходы к выбору точек и программ собственных исследований. Подходы предполагают зонирование территории городов по показателям потенциальной опасности (при отсутствии расчетов рассеивания) или уровней риска для здоровья (при наличии расчетов рассеивания); обоснование перечня приоритетных примесей с учетом критериев канцерогенной и/или неканцерогенной опасности и рисков, результатов ранее выполненных инструментальных исследований и выделения показателей маркерных (индикаторных) для выбросов предприятий, вносящих наибольшие вклады в загрязнение воздуха.

Ключевые слова: качество атмосферного воздуха, социально-гигиенический мониторинг, посты и программы наблюдения, риск для здоровья.

Достижение нормативного качества атмосферного воздуха в промышленных городах много лет было и остается одной из важнейших соци-

альных, экологических и санитарно-гигиенических задач во всем мире, включая Российскую Федерацию [1–6].

© Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В., Горяев Д.В., 2019

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

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

Клейн Светлана Владиславовна – доктор медицинских наук, заведующий отделом системных методов санитарно-гигиенического анализа и мониторинга (e-mail: kleyn@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-5713>).

Горяев Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, руководитель (e-mail: goryaev_dv@24.rospotrebnadzor.ru; тел.: 8(391) 226-89-50; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6450-4599>).

Федеральным проектом «Чистый воздух» в рамках национального проекта «Экология» определены приоритетные территории, на которых проблемы загрязнения воздуха и потенциальных рисков для здоровья жителей стоят наиболее остро¹. Именно на примере этих городов должны быть отработаны подходы к оптимальному планированию и реализации воздухоохраных мероприятий; достигнуто кардинальное улучшение ситуации и минимизированы угрозы для жизни и здоровья горожан, связанные с аэрогенными факторами внешней среды. Если эти подходы будут признаны эффективными, они могут быть тиражированы на другие территории страны и на более длительные периоды планирования.

Цель проекта «Чистый воздух» сформулирована как общее снижение валового выброса на приоритетных территориях на 20 %. Величина, несомненно, отражает потенциал улучшения экологической и санитарно-эпидемиологической ситуации. Вместе с тем реальное повышение качества атмосферного воздуха на территории зависит не только от снижаемой массы выброса, но и от пространственного расположения источников выбросов, селитебных, рекреационных и иных нормируемых зон, от параметров выбросов (высоты, температуры, линейной скорости и пр.). Крайне важным является и компонентный состав сокращаемых выбросов.

Наиболее информативным и надежным источником оценки результативности и эффективности воздухоохраных мероприятий проекта станут результаты систематических инструментальных измерений, проводимых в рамках экологического, социально-гигиенического мониторинга и производственного контроля самих хозяйствующих субъектов. Каждый из указанных видов наблюдений имеет свои задачи и принцип выбора точек и программ наблюдений. Так, основной целью экологического мониторинга является наблюдение за уровнем загрязнения атмосферы, обусловленного хозяйственной деятельностью и метеорологическими условиями, и прогноз ожидаемых изменений качества воздуха за длительный период². Производственный контроль имеет целью регистрацию соблюдения или нарушения установленных требований безопасности в результате деятельности хозяйствующего субъекта [7, 8]. И только социально-гигиенический мониторинг (СГМ) определяет в качестве основной цели оценку, выявление изменений и прогноз состояния здоровья населения под воздействием факторов среды обитания³. То есть во главу угла ставится не просто уровень содержания того или иного компонента

(примеси, вещества) в воздухе, а показатель состояния здоровья, ассоциированный с этим уровнем.

В связи с этим программы оценки качества воздуха в рамках СГМ должны быть ориентированы на те примеси, которые потенциально представляют наибольшую угрозу для жизни и здоровья человека при кратковременном и/или длительном воздействии, регистрируются в воздухе мест постоянного проживания населения и формируют риски суммации или усиления (синергизма) негативного эффекта для здоровья человека при одновременном присутствии с целым рядом иных примесей [9–11]. Последнее очень существенно для городов с развитой промышленностью в силу значительного перечня веществ, выбрасываемых с пылегазовоздушными смесями. К примеру, выбросы предприятий г. Нижнекамска (республика Татарстан) содержат около 320 отдельных веществ и групп примесей, г. Норильска (Красноярский край) – порядка 70; г. Губахи (Пермский край) – более 60 примесей и т.п. Непростой задачей является и выбор мест отбора проб, которые должны быть репрезентативными в условиях довольно значительных территорий городов и большой численности населения, проживающего в условиях разной экспозиции.

Таким образом, выбор оптимального перечня измеряемых показателей и числа и мест размещения точек отбора проб становится серьезной научной задачей.

Следует отметить, что сформированная еще в 60-х гг. прошлого столетия система государственного экологического мониторинга имеет единый строгий порядок, определяющий размещение, количество постов наблюдений, а также программы и сроки наблюдений. Этот порядок закреплен «Руководством по контролю загрязнения атмосферы»⁴ и соблюдается всеми структурными подразделениями уполномоченного органа – Росгидромета. По рекомендациям указанного документа (см. раздел п. 2.2. «Размещение и количество постов наблюдения») «... посты следует устанавливать в первую очередь в тех жилых районах, где возможны наибольшие средние уровни загрязнения, затем в административном центре населенного пункта и в жилых районах с различными типами жилой застройки, а также в парках, зонах отдыха...». В программу мониторинга включаются примеси, отобранные по критериям параметра потребления воздуха (ППВ) (см. раздел 2.4 «Определение перечня примесей, подлежащих контролю») с учетом классов опасности веществ. На опорных постах экологического

¹ Паспорт национального проекта «Экология» / утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол № 16 от 24.12.2018 г. [Электронный ресурс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_316096/ (дата обращения: 12.08.2019).

² См. раздел 1 Р 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы. – М., 1991. – 693 с.

³ О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон № 52-ФЗ от 30.03.1999 г. (ред. от 26.07.2019). – Статья 45. Социально-гигиенический мониторинг [Электронный ресурс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481 (дата обращения: 14.06.2019).

⁴ См. разделы 2.2–2.4 Р 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы. – М., 1991. – 693 с.

мониторинга обязательным является и определение общераспространенных примесей: пыли, диоксида серы, оксида углерода и диоксида азота. Предполагается, что программы должны обеспечивать не менее 200 наблюдений за концентрацией каждой примеси.

Выбор точек инструментальных исследований при производственном контроле определяется границей санитарно-защитной зоны и/или точками ближайшего жилья [12–14].

Единообразный и четкий порядок выбора точек и формирования программ мониторинга качества воздуха в рамках СГМ нормативно не закреплен. Инструктивное письмо 2006 г.⁵ определяет принципы выбора мест измерений, которые близки тем, что установлены Росгидрометом: «...стационарный и маршрутный посты размещаются в местах, выбранных на основе предварительного исследования загрязнения воздушной среды населенного пункта промышленными выбросами, выбросами автотранспорта, бытовыми и другими источниками и условий их рассеивания. Стационарные и маршрутные посты размещаются в жилых районах с различным типом застройки... Размещение постов определяется с учетом наибольшей плотности и численности населения, размещения промышленных зон, сети магистралей... Для оценки приоритетности загрязняющих веществ должен быть выполнен сбор информации и созданы необходимые базы данных...». Что включает в себя предварительное исследование, на какую информацию следует ориентироваться для оценки приоритетности – остается за рамками инструктивного письма.

Вместе с тем задачи научного обоснования точек и программ наблюдений за качеством атмосферного воздуха решаются многими исследователями. С появлением автоматизированных программ расчетов рассеивания выбросов пространственный анализ полей концентраций стал одним из важнейших инструментов совершенствования системы выбора точек и примесей для контроля [15, 16]. Еще больше результаты рассеивания стали востребованы с внедрением в практику геоинформационных систем [17, 18]. Однако расчеты рассеивания, по мнению ряда авторов, требуют верификации результатов данными автоматизированных систем непрерывного контроля и учета выбросов и/или инструментальными исследованиями [19] и далеко не всегда могут являться единственной основой для формирования программ наблюдения [20]. А распространение методологии оценки рисков для здоровья при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания человека, ориентация на такие критерии безопасности, как референтные уровни при кратковременном и хроническом воздействии, привело к пони-

манию того, что программы мониторинга могут и должны строиться с учетом потенциальных угроз для человека [20–22]. При этом механизм выбора приоритетов должен быть более сложным, чем расчет величин ППВ.

Осознание сложности проблемы привело многих исследователей к пониманию актуальности интеграции разных систем мониторинга. Так, в работах П.В. Рослякова с соавт. [23, 24] описаны подходы к сопряжению результатов производственного автоматического контроля выбросов теплоэлектростанции (ТЭС) с результатами мониторинга качества атмосферного воздуха в районе воздействия источника и расчетами рассеивания примесей от трубы ТЭС. В.А. Даренских [25] указывает на актуальность единого комплексного подхода при организации государственного надзора и производственного контроля в области охраны атмосферного воздуха. Е.А. Овчинникова с соавт. [26] указывают на необходимость сопряжения социально-гигиенического мониторинга и санитарно-эпидемиологического контроля в области охраны атмосферного воздуха. В монографии, выполненной под редакцией Г.Г. Онищенко [27], есть положения о сопряжении систем экологического и социально-гигиенического мониторинга.

Однако нормативно-методической базы такой интеграции до настоящего времени крайне недостаточно. Вместе с тем задачи, поставленные федеральным проектом, сформировали на сегодня высокую потребность в такой интеграции и создали предпосылки ее реализации на приоритетных территориях.

Цель настоящего исследования – предложить и апробировать на конкретных примерах подходы к обоснованию точек и программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха в рамках социально-гигиенического мониторинга с учетом сложившейся сети экологического мониторинга.

Материалы и методы. В качестве объектов для отработки подходов были рассмотрены два города из списка приоритетных: Красноярск и Чита – территории с различными численностью населения, структурой промышленности, структурой выбросов в атмосферу, однако близкие по климатогеографическим условиям и уровню напряженности санитарно-эпидемиологической ситуации в части качества атмосферного воздуха. Обе территории расположены в зонах локализации устойчивого высотного Сибирского антициклона с нисходящими потоками, не дающими рассеиваться загрязнениям; малого количества осадков, очищающих атмосферу; длительного отопительного сезона; преимущественно угольно-мазутной энергетики, причем часто использующей высокозольные бурые угли; специализации на добывающей и тяжелой индустрии [28].

⁵ 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 01.10.2006 г. [Электронный ресурс]. – URL: http://50.rospotrebnadzor.ru/293/-/asset_publisher/U8Fg/content/письмо-от-02-10-2006-№-0100-10460-06-32 (дата обращения: 01.08.2019).

Красноярск: население – 1,09 тысячи человек, площадь – 353,9 км². Основные отрасли промышленности: металлургия, машиностроение, металлообработка, химическая, производство строительных материалов и пр. Валовый выброс в атмосферу составляет около 145 тысяч тонн в год. Перечень примесей включает более 270 видов химических веществ (или суммарно учитываемых групп соединений). На восьми стационарных постах сети управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды Росгидромета (УГМС) ведутся наблюдения за 19 примесями, в системе СГМ на 11 маршрутных постах – порядка 25 примесей (в разные годы перечни примесей несколько отличны). Имеются пять постов наблюдения системы регионального мониторинга (21 контролируемая примесь). Хозяйствующие субъекты ведут производственный контроль в 31 точке⁶. Превышения разовых и/или среднесуточных ПДК на территории города регистрируются по пыли, оксиду серы и диоксиду азота, гидрофториду, хлористым соединениям и пр. В 2018 г. в атмосферном воздухе г. Красноярска зафиксировано 23 случая превышения 10 ПДК_{сс} по бенз(а)пирену. Уровень загрязнения воздуха по критериям, принятым в Росгидромете (комплексный индекс загрязнения атмосферы ИЗА5 > 14), характеризуется как очень высокий.

Чита: население порядка 350 тысяч человек. Площадь – 534 км², ведущие отрасли промышленности: энергетика, машиностроение, производство строительных материалов, продуктов питания. Город является крупным железнодорожным узлом. Общая масса выброса в атмосферный воздух порядка 53–60 тысяч тонн ежегодно. Пять стационарных постов мониторинга государственной сети Росгидромета систематически ведут наблюдения за уровнем 12 примесей. На постах регистрируются превышения гигиенических нормативов по взвешенным веществам (пыли), сероводороду, бенз(а)пирену (до 10 ПДК и более).

В Красноярске сформирована сводная база данных параметров источников выбросов, включающая источники выбросов частных домохозяйств, не имеющих систем централизованного теплоснабжения, и учитывающая выбросы автотранспорта. В г. Чите такая база на момент разработки подходов отсутствовала. Территории рассматривались как платформы для отработки подходов при двух вариантах объемов исходной информации.

Использованы материалы, подготовленные регионами в рамках обоснования комплексных планов по снижению выбросов загрязняющих веществ

в атмосферный воздух и данные, предоставленные территориальными управлениями Роспотребнадзора по Красноярскому и Забайкальскому краю.

Были проанализированы данные о фактических выбросах промышленных предприятий Красноярска и Читы за 2014–2018 гг. (формы статистической отчетности 2-ТП (воздух) по промышленным предприятиям), данные об интенсивности транспортных потоков по основным магистралям городов. Рассмотрены среднегодовые концентрации каждой примеси на каждом посту мониторинга, максимальные из разовых концентраций и разовые концентрации 95%-ной обеспеченности независимо от ведомственной принадлежности поста.

В части результатов сводных расчетов по городу принимали во внимание только те, которые были выполнены с использованием стандартизованных методов и унифицированных программных средств (УПРЗА «Эколог» или «Эколог-город»). При разработке методики опирались на векторные карты территорий (использовали геоинформационную систему ARCGIS 9.3.1), на которые отдельными тематическими слоями были нанесены селитебные территории, улично-дорожная сеть и промышленные площадки. Все точки мониторинга были геокодированы и нанесены на карты.

Данные о типичных для территории метеорологических параметрах, в том числе о среднегодовой розе ветров, получали из официальных открытых источников⁷.

При разработке подходов руководствовались представлением о том, что результаты инструментальных исследований атмосферного воздуха должны обеспечивать возможность решения основных задач, возложенных на систему социально-гигиенического мониторинга на текущий момент⁸, в том числе:

- информационную поддержку гигиенических оценок (диагностики) состояния среды обитания;
- выявление причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания человека на основе системного анализа и оценки риска для здоровья населения;
- подготовку предложений по принятию необходимых мер по устранению выявленных вредных воздействий факторов среды обитания человека;
- выявление индикаторов риска нарушения обязательных требований в ходе мероприятий по контролю без взаимодействия с юридическими лицами или индивидуальными предпринимателями⁹.

⁶ О состоянии и охране окружающей среды в Красноярском крае в 2018 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. – URL: http://mpr.krskstate.ru/dat/File/3/svodnyui_doklad.pdf (дата обращения: 01.08.2019).

⁷ Каталог открытой геоинформации [Электронный ресурс]. – URL: <http://opengeodata.ru> (дата обращения: 10.08.2019).

⁸ Об утверждении Положения о проведении социально-гигиенического мониторинга: Постановление Правительства Российской Федерации № 60 от 2 февраля 2006 г. [Электронный ресурс]. – URL: <https://rg.ru/2006/02/17/monitoring-dok.html> (дата обращения: 10.08.2019).

⁹ О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля: Федеральный закон № 294-ФЗ от 26.12.2008 г. (ред. от 02.08.2019). – Статья 8.3. [Электронный ресурс]. – URL: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_83079 (дата обращения: 05.08.2019).

Исходили из рекомендаций ВОЗ о том, что решение задач гигиенических оценок, включая оценку риска, достигается размещением мест отбора проб (постов наблюдений) как в зонах жилой застройки с наибольшими уровнями загрязнения, так и в зонах с наиболее типичными (средними для города) уровнями содержания примесей в атмосфере. Установление причинно-следственных связей требует наличия дополнительных точек в зонах с наименьшими концентрациями для получения, необходимых для корректного построения моделей связи «концентрация (доза) – ответ (эффект)» [29, 30]. Задачи по обоснованию и оценке эффективности воздухоохраных мероприятий и использованию социально-гигиенического мониторинга как мероприятия по контролю без взаимодействия с юридическими лицами или индивидуальными предпринимателями требуют размещения точек наблюдений, максимально ориентированных на зоны воздействия конкретных источников загрязнения, на которых реализуются эти мероприятия.

Многомерность задач, высокая стоимость инструментальных исследований при ограниченности кадровых, финансовых и иных ресурсов диктовали ориентацию на интеграцию систем наблюдения за качеством воздуха – экологического, социально-гигиенического мониторинга и производственного контроля – при приоритете интересов жизни и здоровья населения. Расчеты рассеивания рассматривали как элемент общей системы выбора приоритетов.

Предполагали, что система выбора точек и программ мониторинга должна носить динамический характер и подлежать пересмотру и развитию на основе как расчетных данных, так и результатов исследований за определенный период.

Результаты и их обсуждение.

Для территорий, где отсутствуют результаты сводных расчетов, предложен следующий алгоритм обоснования выбора постов и программ мониторинга качества атмосферного воздуха

1. Формируется векторная карта города, на которую нанесены промышленные площадки, селитебные территории и все имеющиеся посты наблюдения за качеством воздуха. Атрибутивная база промышленных площадок содержит данные о фактических и допустимых выбросах загрязняющих веществ в атмосферный воздух. Слой селитебных территорий содержит информацию о плотности населения в разных зонах города.

2. Все селитебные территории покрываются регулярной сеткой. Шаг сетки определяется общей площадью территории и вычислительными возможностями разработчиков. При апробации подходов

рассматривали сетки с шагом 200×200 м и 400×400 м. Частая сетка обеспечивает максимально обоснованные выводы, однако и шаг сетки 400×400 м показал удовлетворительный для анализа результат. Более крупная регулярная сетка представляется нецелесообразной, поскольку приземные концентрации в зонах влияния низких и средних по высоте источников выбросов изменяются по мере удаления от источника достаточно существенно, и крупная сетка может «пропустить» высокие концентрации примеси.

3. В соответствии с п. 4.7. Р 2.1.10.1920–04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» для каждого хозяйствующего субъекта – источника выбросов загрязняющих веществ – выполнялся расчет индексов сравнительной канцерогенной и неканцерогенной опасности по всем веществам.

3.1. Рассчитывается суммарный индекс канцерогенной (K_i^k) и неканцерогенной (K_i^n) опасности для предприятия (хозяйствующего субъекта в целом) по формуле (1)

$$K_i = \sum_{n=1}^N E_j \cdot TW_j, \quad (1)$$

где E_j – величина условной экспозиции, формируемой j -й примесью, т/год; TW_j – весовой коэффициент влияния на здоровье, принимаемый при расчете коэффициентов канцерогенной или неканцерогенной опасности в соответствии с таблицами 4.7 и 4.8 Р 2.1.10.1920–04¹⁰; T – число примесей, выбрасываемых хозяйствующим субъектом

3.2. Каждое предприятие характеризуется коэффициентом, который представляет собой нормированный коэффициент «опасности» (K_i), учитывающий коэффициенты канцерогенной и неканцерогенной опасности

$$K_i^H = \frac{K_i}{K_{\max}}, \quad K_i^K = \frac{K_i}{K_{\max}}, \quad K_i = K_i^H + K_i^K, \quad (2)$$

где i – номер предприятия.

4. Геометрический центр каждой промышленной площадки соединяется с центральной точкой каждого квадрата расчетной сетки прямой линией (вектором L) (векторы не строятся при удалении точки от хозяйствующего субъекта более чем на 20 км).

5. Направление каждого вектора соотносится с векторами розы ветров. Вектору присваивается коэффициент, характеризующий повторяемость ветра соседних с ним румбов розы ветров, по формуле (3):

¹⁰ См. раздел 4.7 Р. 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.; Численностью населения при расчете пренебрегали, принимая во внимание, что каждое предприятие может оказывать влияние на город в целом, при этом ослабление влияния учитывается через вектор удаленности объекта от расчетной ячейки сетки.

$$V = \frac{(g - g_1)}{(g_2 - g_1)}(v_2 - v_1) - v_1, \quad (3)$$

где g – направление вектора, град; g_1, g_2 – направление векторов соседних румбов, град; v_1, v_2 – повторяемость ветра соседних румбов.

$$\text{Коэффициент} - L_{im} = \frac{1}{R_{im}} V_{im},$$

где m – номер квадрата расчетной сетки.

6. Каждый квадрат расчетной сетки характеризуется суммарным коэффициентом опасности (S_j), который учитывает потенциальные воздействия хозяйствующих субъектов территории:

$$S_m = \sum_i K_i \cdot L_{im}. \quad (4)$$

7. Оценивается соответствие расположения уже функционирующих постов локализации зон разной опасности на территории и структуры химических факторов, формирующих эту опасность, уже реализуемых программ факторам опасности на территории.

8. На основании полученного анализа разрабатываются рекомендации по оптимизации системы мониторинга качества воздуха с учетом следующих аспектов:

– сеть точек мониторинга должна позволять оценивать риски не менее чем для 95 % населения территории;

– сеть должна быть оптимально плотной и распределенной по территории с учетом того, что репрезентативность инструментальных наблюдений снижается по мере удаления от поста¹¹;

– программа наблюдений должна включать все примеси, которые потенциально могут формировать неприемлемые риски для здоровья человека или вносить в этот риск значительный вклад (от 10 до 100 %);

– программа может включать в себя вещества, маркерные (индикаторные) для предприятий с максимальными объемами выбросов и уровнем опасности по рассчитанным критериям K_i .

Апробация подхода на примере Читы показала:

– уровень потенциальной опасности для населения города, формируемый выбросами промышленных предприятий, неоднороден (рис. 1);

– посты мониторинга сети УГМС могут рассматриваться как часть общей сети без изменения их локации;

– обоснованным с учетом критериев риска для здоровья населения и последующей оценки эффективности мероприятий проекта «Чистый воздух» является дополнение сети как минимум двумя точками наблюдений – в северо-западной и восточной части селитебной территории (условные номера квадратов расчетной сетки на рисунке 925 и 434);

– приоритетными по критериям опасности для здоровья населения в городе являются выбросы серы диоксида, пыли, оксидов азота, соединений марганца, оксида углерода, бенз(а)пирена и сажи; фтористых соединения и углеводов (табл. 1).

Из приоритетных примесей практически все, кроме марганца, входят в программы уже реализуемых мониторинговых наблюдений. Марганец рекомендовано включить как дополнительный компонент в программы мониторинга. Кроме того, реко-

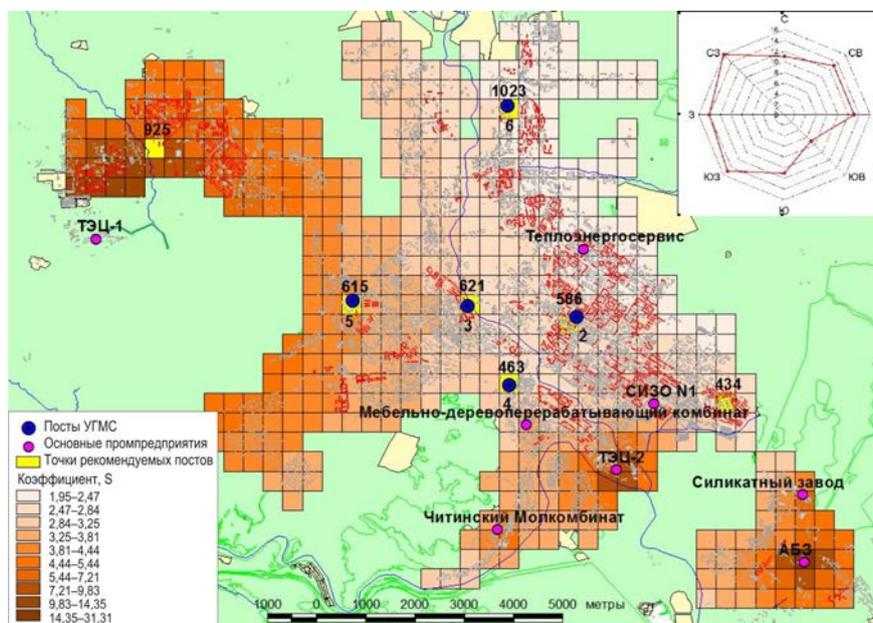


Рис. 1. Карта пространственного распределения сравнительного индекса опасности для здоровья человека по г.Чите, формируемого выбросами стационарных источников

¹¹ См. раздел 3.4.2 Р 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы. – М., 1991. – 693 с.

Ранжирование примесей по величине суммарных показателей опасности химических примесей компонентов выбросов промышленных предприятий г.Читы (по данным на 2018 г.) (фрагмент)

Химическое соединение	Суммарный в целом для города коэффициент опасности примеси	
	неканцерогенный	канцерогенный
Серы диоксид (ангидрид сернистый)	1274 408,2	–
Мазутная зола теплоэлектростанций (в пересчете на ванадий)	824 033,1	–
Пыль (сумма пылей разного химического состава)	756 791,7	–
Углерод (сажа)	461 279,6	461 307,1
Азота диоксид	457 863,2	–
Азот (II) оксид	75 592,5	–
Марганец и его соединения	3902,57	–
Углерода оксид	2397,23	–
Диметилбензол (ксилол) (смесь изомеров о-, м-, п-)	1026,51	–
Бенз(а)пирен (3,4-Бензпирен)	220,00	22,0
Уайт-спирит	40,58	–
Фтористые соединения плохо растворимые	31,01	–
Фтористые газообразные соединения	18,68	–
Углеводороды предельные C12–C19	18,49	–
Серная кислота (по молекуле H ₂ SO ₄)	14,98	–
Дигидросульфид (сероводород)	3,73	–
Формальдегид	2,72	0,272

мендовано измерение на всех постах не только суммы пылей (взвешенных частиц), но и мелкодисперсных фракций PM₁₀, PM_{2,5} как наиболее опасных для здоровья человека [31, 32]

Для территорий, где имеются результаты сводных расчетов рассеивания выбросов, в целом по городу предложен следующий алгоритм обоснования выбора точек постов и программ мониторинга качества атмосферного воздуха

1. Формируется база данных, в которой каждая расчетная точка на территории характеризуется совокупностью концентраций N ингредиентов. База данных представляет собой матрицу, построенную на базе выходных файлов результатов расчета.

2. На основе полученных данных в каждой расчетной точке сетки вычисляют параметры канцерогенного и острого и хронического неканцерогенного риска с использованием стандартных процедур¹²:

– коэффициенты опасности острого неканцерогенного воздействия (HQ_{ac}) для приоритетных химических веществ, обладающих научно доказанной потенциальной способностью оказывать острое негативное влияние на организм человека, с использованием максимальных разовых концентраций изучаемых веществ;

– коэффициенты опасности хронического неканцерогенного воздействия (HQ_{cr}) для приоритетных химических веществ, обладающих научно доказанной потенциальной способностью оказывать хроническое негативное влияние на организм человека, с использованием среднегодовых концентраций изучаемых веществ;

– индивидуальный канцерогенный риск (CR) для приоритетных химических веществ канцерогенного спектра действия.

3. Для задач зонирования территории города по критериям риска для здоровья населения проводят процедуру кластерного анализа с использованием стандартных методов, которые позволяют разбить изучаемую совокупность расчетных точек на группы «схожих» по системе параметров кластеров.

Поскольку параметры канцерогенного и неканцерогенного риска имеют разную размерность, перед проведением процедуры кластеризации объекты (параметры) стандартизируют (5):

$$Y = \frac{X - \bar{X}}{S}, \quad (5)$$

где X – исходное значение параметра; Y – стандартизованное значение параметра; \bar{X} – среднее значение параметра; S – стандартное отклонение.

4. При выборе точки размещения поста мониторинга качества атмосферного воздуха учитывают следующие требования:

– точка поста в выделенной зоне (кластере) должна быть размещена в точке с наибольшими или типичными параметрами формируемого риска;

– точка поста должна быть расположена в зоне наибольшей плотности экспонируемого населения.

Для выделения внутри кластера точки размещения поста наблюдения за качеством атмосферного воздуха для СГМ слой кластеров пересекается со слоем плотности населения, который представ-

¹² Р. 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

ляет собой сетку, покрывающую всю селитебную территорию. В результате каждая ячейка сетки содержит информацию о количестве населения, проживающего на данной территории, и параметрах формируемого канцерогенного и неканцерогенного риска. В результате пересечения слоев выбираются реперные точки, которые находятся в границах кластера и имеют плотность населения выше 75 % максимальной плотности населения по кластеру ($>75\% P^N_{max}$).

5. Перечень загрязняющих веществ, которые необходимо измерять в выбранной точке, определяют через ранжирование факторов риска для здоровья, принимая во внимание финансовые и технические возможности испытательных лабораторий, осуществляющих мониторинг.

Апробацию подхода на примере г. Красноярска выполняли, реализуя его параллельно с предварительной оценкой опасности выбросов по первому алгоритму.

Результаты показали удовлетворительную сходимость данных в части обоснования зон (точек) размещения постов. Сеть постов достаточно плотная с целесообразностью минимального перераспределения маршрутных постов системы социально-гигиенического мониторинга (рис. 2).

Приоритеты, установленные по критериям потенциальной опасности примесей (табл. 2), результатам расчетов рассеивания и результатам натурных исследований, совпали не полностью.

Так, по данным расчетов рассеивания в селитебной зоне города (в зонах размещения постов мониторинга) приземные концентрации на уровнях выше ПДК прогнозировались для диоксида азота (на уровне 1,4 ПДК_{мр} и 3,9 ПДК_{сс}), акролеина

(до 1,1 ПДК_{мр}), пыли неорганической (до 2,2 ПДК_{мр} при 0,06 ПДК_{сс}), углеводов (до 3 ПДК). Данные отчасти подтверждаются результатами натурных измерений: превышения ПДК по диоксиду азота регистрируются на многих постах системы УГМС, СГМ краевых постов мониторинга (1,1–1,9 ПДК_{мр}; 1,1–1,8 ПДК_{сс}). Зарегистрированы и превышения по взвешенным частицам (до 5 ПДК_{мр}). Измерений акролеина и углеводов на постах не выполнялось. Верифицировать результаты расчетов крайне сложно.

Отмечены существенные расхождения между расчетными и инструментальными данными по ароматическим углеводородам: практические ни по одному веществу из данной группы расчеты по сводной базе данных не показали «тревожных» уровней (то есть уровней, близких к ПДК или превышающих норматив). При этом на постах Росгидромета, к примеру, измеренные концентрации бензола отмечены на уровнях до 5,2 ПДК, ксилола – до 3,2 ПДК, толуола – до 1,5 ПДК, этилбензола – до 5 ПДК. Отмечены и не прогнозируемые расчетами нарушения гигиенических нормативов по фтористым соединениям (при этом превышения зарегистрированы на шести из восьми постов Росгидромета), то есть опасный уровень фторидов может формироваться если не на всей, то на значительной части территории города и оказывать негативное воздействие на здоровье населения.

Расчетные приземные концентрации по таким примесям, как металлы (алюминий, медь, марганец, никель, кобальт), зарегистрированы на уровне сотых, тысячных долей ПДК, что позволяло по расчетам рассеивания не принимать их во внимание при формировании программ мониторинга, даже с учетом

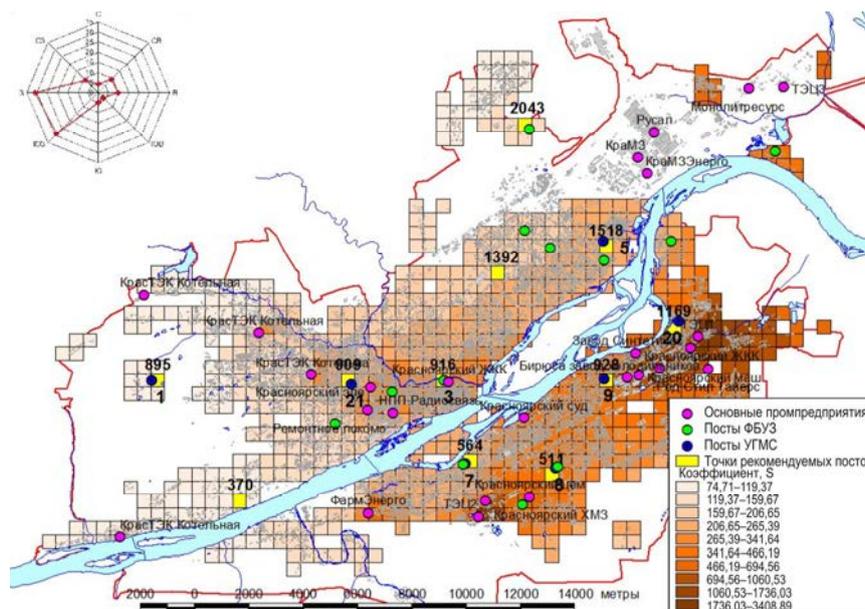


Рис. 2. Карта пространственного распределения сравнительного индекса опасности для здоровья человека по г. Красноярску, формируемого выбросами стационарных источников

Ранжирование примесей по величине суммарных показателей опасности химических примесей, компонентов выбросов промышленных предприятий г. Красноярска (по данным на 2018 г.) (фрагмент)

Химическое соединение	Суммарный в целом для города коэффициент опасности примеси	
	неканцерогенный	канцерогенный
Серы диоксид (ангидрид сернистый)	2632 501,3	–
Азота диоксид (Азот (IV) оксид)	1893 227,7	–
Пыли	1854 052,3	–
Фториды газообразные	495 105,4	–
Фториды плохорастворимые	410 583,1	–
Азот (II) оксид (азота оксид)	235 589,1	–
Углерод (сажа)	1167 60,8	116 764,0
Бенз(а)пирен (3,4-Бензпирен)	113 814,7	11 381,5
Бута-1,3-диен (1,3-Бутадиен, дивинил)	95 961,1	95 961
Алюминий триоксид (в пересчете на алюминий)	68 480,8	–
Хлор	65 277,9	–
Углерода оксид	54 542,9	–
Эпихлоргидрин	33 726,6	–
Марганец и его соединения	28 133,4	–
Проп-2-еннитрил (акрилонитрил)	14 450,6	14 450,6
Хром (хром шестивалентный)	14 251,4	14 251,4
Медь оксид (меди оксид) (в пересчете на медь)	10 025,1	–
Соляная кислота	5102,7	–
Серная кислота (по молекуле H ₂ SO ₄)	4404,6	–
Ксилол (смесь изомеров о-, м-, п-)	3726,8	–
Аммиак	2773,2	–
Ванадия пятиокись	1713,6	–
Этенилбензол (винилбензол, стирол)	1325,4	–
Водород цианистый	1225,2	–
Проп-2-ен-1-аль (акролеин)	254,0	–
Трихлорэтилен	244,3	–
1,2,4-Триметилбензол (псевдокумол)	177,1	–
Метилбензол (толуол)	138,8	–
Углеводороды предельные C ₁₂ –C ₁₉	127,3	–
2-Хлорбута-1,3-диен (хлоропрен)	123,2	–
Этен (этилен)	100,0	–
Свинец и его неорганические соединения	70,7	0,707
Гидроксибензол (фенол)	64,2	–
Бутилацетат	62,3	–
Тетрахлорэтилен (перхлорэтилен)	57,6	–
Формальдегид	42,0	4,197
Бензол	1,70	1,656

критериев риска для здоровья. В ретроспективе мониторинговых, скрининговых или рекогносцировочных инструментальных измерений данных примесей на территории не выполнялось. Верификацию результатов расчетов рассеивания сделать не представлялось возможным.

В связи с этим при рекомендации о включении примеси (вещества) в программу наблюдений руководствовались системой критериев:

– по данным ранее выполненных инструментальных исследований непосредственно в данной точке мониторинга или на ближайшем посту были зарегистрированы концентрации, превышающие гигиенические нормативы для примеси;

– по результатам сводных расчетов рассеивания для вещества прогнозируются приземные концентрации выше ПДК, инструментальные измере-

ния приземных концентраций данной примеси не проводились;

– по данным предварительных расчетов коэффициентов опасности примесь входит в число приоритетов для территории, инструментальные измерения приземных концентраций данной примеси не проводились;

– примесь является индикаторной (маркерной) для выбросов крупнейшего предприятия территории, инструментальные измерения приземных концентраций данной примеси не проводились;

– примесь регистрируется по данным расчетов рассеивания или натурным данным в концентрациях, позволяющих прогнозировать существенный вклад в суммарный канцерогенный или неканцерогенный риск для здоровья населения.

Примеры рекомендаций по программе мониторинга в рамках СГМ приведены в табл. 3.

Рекомендации по программе мониторинга атмосферного воздуха в рамках социально-гигиенического мониторинга для г. Красноярска (фрагмент)

Химическое вещество	Критерий включения в программу
Маршрутный пост ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае, ул. Парковая, 19 (координаты: с.ш. 56.02002, в.д. 092.97704)	
Азот (II) оксид	Наличие превышений гигиенических нормативов. Формирование недопустимого острого и хронического риска для здоровья.
Азота диоксид	Наличие превышений гигиенических нормативов. Формирование недопустимого острого и хронического риска для здоровья.
Серы диоксид	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, дополнительная смертность населения)
Углерода оксид	Существенный вклад в хронический риск для здоровья (болезни сердечно-сосудистой системы, крови)
Взвешенные вещества (сумма пылей)	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, болезни сердечно-сосудистой системы, дополнительная смертность населения)
Взвешенные частицы PM ₁₀	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, болезни сердечно-сосудистой системы, дополнительная смертность населения)
Взвешенные частицы PM _{2,5}	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, болезни сердечно-сосудистой системы, дополнительная смертность населения)
Аммиак	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания)
Фтористые соединения	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, болезни костной системы)
Формальдегид	Существенный вклад в канцерогенный риск для здоровья
Бенз(а)пирен	Регистрация превышений гигиенических нормативов. Существенный вклад в канцерогенный риск для здоровья
Дигидросульфид	Рекогносцировочно. Нарушение комфортности среды обитания
Ацетальдегид	Рекогносцировочно. Канцероген
Проп-2-ен-1-аль (акролеин)	Потенциально значительный вклад в риск для здоровья (болезни органов дыхания)
Маршрутный пост ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае, ул. Партизана Железняка, 36 А (координаты с.ш. 56.03596, в.д. 92.92622)	
Азота диоксид	Наличие превышений гигиенических нормативов. Формирование недопустимого острого и хронического риска для здоровья
Серы диоксид	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, дополнительная смертность населения)
Углерода оксид	Существенный вклад с хронический риск для здоровья (болезни сердечно-сосудистой системы, крови)
Взвешенные вещества (сумма пылей)	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, болезни сердечно-сосудистой системы, дополнительная смертность населения)
Взвешенные частицы PM ₁₀	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, болезни сердечно-сосудистой системы, дополнительная смертность населения)
Взвешенные частицы PM _{2,5}	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, болезни сердечно-сосудистой системы, дополнительная смертность населения)
Бенз(а)пирен	Наличие превышений ПДК. Значительный вклад в канцерогенный риск для здоровья населения
Алюминий	Маркер выбросов одного из крупных источников загрязнения воздуха. Потенциально существенный вклад в хронический риск для здоровья населения (болезни органов дыхания, центральной нервной системы, костной системы)
Фтористые соединения	Значительный вклад в хронический риск для здоровья (болезни органов дыхания, болезни костной системы)
Никель и его соединения	Маркер выбросов одного из крупных источников загрязнения воздуха. Потенциально существенный вклад в канцерогенный риск для здоровья населения
Кобальт	Маркер выбросов одного из крупных источников загрязнения воздуха. Потенциально существенный вклад в канцерогенный риск для здоровья населения
Ацетальдегид	Рекогносцировочно. Канцероген

Принимали во внимание, что по результатам систематических исследований программа в перспективе может быть скорректирована, в том числе с исключением тех примесей, концентрации которых будут регистрироваться на уровнях, не формирующих недопустимых рисков для здоровья населе-

ния, или не будут существенно повышать эти риски в условиях совместного присутствия с веществами одностороннего действия.

Выводы. Проведенные исследования показали актуальность и своевременность объединения усилий ведомств и организаций, занимающихся

оценкой и управлением качества атмосферного воздуха на территории. Формирование общей сети наблюдений из стационарных и маршрутных постов Росгидромета, Роспотребнадзора и региональных пунктов мониторинга позволило бы при максимальной экономии всех видов ресурсов создать оптимально плотную и репрезентативную инфраструктуру для сбора данных о фактическом состоянии качества атмосферного воздуха. Программы измерений в рамках сложившейся и решающей собственные задачи сети УГМК могли бы включать анализ содержания примесей, приоритетных по критериям рисков для здоровья. Эти измерения дополнялись бы исследованиями на базе сети наблюдений в рамках социально-гигиенического мониторинга. Сопряжение программ по порядку отборов проб и методам измерений позволило бы учитывать всю совокупность данных как для задач органов и организаций Росгидромета, так и органов и организаций Роспотребнадзора.

Данные сводных расчетов рассеивания на текущий момент должны рассматриваться как дополнительный информационный ресурс, описывающий специфику пространственного распределения загрязнений. При этом ориентация только на результаты расчетов на текущий момент представляется необоснованной процедурой в силу существенных расхождений между расчетными и натурными данными. Вместе с тем выявленные несоответствия могут являться основанием для более пристального внимания надзорных органов к ведомостям инвентаризации отдельных хозяйствующих субъектов и установленных для них нормативов допустимых

выбросов, для мер по идентификации контрольно-надзорными органами источников загрязнения, не включенных в сводные базы данных и не учтенных при установлении допустимых уровней воздействия.

Предложенные и апробированные методические подходы к обоснованию точек и программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха в рамках социально-гигиенического мониторинга с учетом сложившейся сети экологического мониторинга на текущий момент могут быть реализованы на любой территории – как вошедшей в список приоритетных в рамках федерального проекта «Чистый воздух», так не включенных в него. Единственным условием реализации подходов является заинтересованность лиц, принимающих решения, в максимально полной и достоверной информации о качестве воздуха с позиций обеспечения здоровья и санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность главному государственному санитарному врачу Управления Роспотребнадзора по Забайкальскому краю С.Э. Лапе и главному государственному санитарному врачу Красноярского края Д.В. Горяеву за обеспечение оперативного и полного доступа к исходной информации для анализа. Авторы искренне благодарят сотрудников федерального центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения С.Ю. Балашова, С.Ю. Загороднова, Е.В. Попову, Д.А. Кирьянова и В.М. Чигвинцева за помощь в подготовке материала.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. 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.
2. Техногенное загрязнение атмосферного воздуха и его влияние на социально-экологическое благополучие городов-курортов кавказских минеральных вод / В.Н. Азаров, П.А. Сидякин, Т.Н. Лопатина, Д.А. Николенко // Социология города. – 2014. – № 1. – С. 28–37.
3. Бадмаева С.Э., Циммерман В.И. Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха городов Красноярского края // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2015. – Т. 101, № 2. – С. 27–32.
4. Даулбаева А.Н. Анализ загрязнения атмосферного воздуха городов Казахстана // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2016. – № 10–2. – С. 20–23.
5. Spatial analysis of annual air pollution exposure and mortality / A. Scoggins, T. Kjellstrom, G. Fisher, J. Connor, N. Gimson // Science of the Total Environment. – 2004. – Т. 321, № 1–3. – P. 71–85. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2003.09.020
6. Chernyaeva V.A., Wang D.H. Regional Environmental Features and Health Indicators Dynamics. Pollution of the Earth's Atmosphere and International Air Quality Standards / IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2019 267 (6), 062012. P 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы. – М., 1991. – 693 с.
7. Фаблов С.А. Производственный экологический контроль в области охраны атмосферного воздуха // Аллея науки. – 2018. – Т. 5, № 10 (26). – С. 13–18.
8. Производственный экологический контроль на хлебопекарных предприятиях в области охраны атмосферного воздуха / М.Н. Костюченко, Л.Т. Волохова, В.Д. Степанюк, М.Н. Волохова // Хлебопечение России. – 2018. – № 4. – С. 12–16.
9. Овчинникова Е.Л., Фридман К.Б., Новикова Ю.А. Задачи социально-гигиенического мониторинга в новых правовых условиях // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 939–949.
10. Анализ связи загрязнения атмосферного воздуха и здоровья детского населения в системе социально-гигиенического мониторинга / М.К. Исхакова, К.А. Данилова, А.В. Попов, И.Л. Малькова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т. 16, № 5–2. – С. 874–877.

11. Рзаев Р.П. Социально-гигиенический мониторинг качества атмосферного воздуха для оценки воздействия на здоровье человека // Безопасность и охрана труда. – 2011. – Т. 47, № 2. – С. 61–62.
12. Просвирякова И.А. Методические подходы к организации аналитического (лабораторного) контроля загрязняющих веществ в атмосферном воздухе на границе санитарно-защитной и жилой зоны // Здоровье и окружающая среда. – 2014. – Т. 1, № 24. – С. 18–20.
13. Кирсанов В.В., Смолко А.А. Мониторинг природоохранной деятельности предприятий нефтехимического комплекса // Экология и промышленность России. – 2007. – № 12. – С. 10–13.
14. Астапенко Е.О. О некоторых аспектах применения схемы системного экологического мониторинга в зоне влияния нефтехимических предприятий Ханты-мансийского Автономного округа Югры // Инновации и инвестиции. – 2015. – № 7. – С. 8–12.
15. Оценка качества атмосферного воздуха населенных мест расчетным методом в системе социально-гигиенического мониторинга / М.В. Винокурова, М.В. Винокуров, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, О.Л. Малых // Гигиена и санитария. – 2004. – № 5. – С. 25.
16. Киселев А.В., Григорьева Я.В. Применение результатов расчета загрязнения атмосферного воздуха для социально-гигиенического мониторинга // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 306–309.
17. Волкодаева М.В. Использование геоинформационных технологий для задач оптимизации размещения станций мониторинга качества атмосферного воздуха // Записки Горного института. – 2015. – Т. 215. – С. 107–114.
18. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В. Оптимизация программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха сельских территорий в системе социально-гигиенического мониторинга на базе пространственного анализа и оценки риска для здоровья населения // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27, № 2. – С. 130–138.
19. Оптимизация региональной системы мониторинга атмосферного воздуха на примере г. Нижнекамска / Е.И. Игонин, А.П. Шлычков, А.Р. Шагидуллин, Р.Р. Шагидуллин // Российский журнал прикладной экологии. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 33–39.
20. Оценка риска здоровью населения Владивостока при воздействии атмосферного воздуха / П.Ф. Кикю, В.Ю. Ананьев, Д.С. Жигаев, Н.С. Шитер, В.Д. Богданова, Я.С. Завьялова // Заметки ученого. – 2015. – № 3. – С. 157–160.
21. Platform for monitoring and analysis of air quality in environments with large circulation of people / P.H. Soares, J.P. Monteiro, H.F. Freitas, R. Zenko Sakiyama, C.M. Andrade // Environmental Progress and Sustainable Energy. – 2018. – Vol. 37, no. 6. – P. 2050–2057.
22. Air quality health indices – Review [Электронный ресурс] / A. Gayer, Ł. Adamkiewicz, D. Mucha, A. Badyda // Fire and Environmental Safety Engineering. – Lviv, Ukraine, 2018 – URL: https://www.matec-conferences.org/articles/mateconf/abs/2018/106/mateconf_fese2018_00002/mateconf_fese2018_00002.html (дата обращения: 01.08.2019).
23. Опыт эксплуатации системы непрерывного контроля и регулирования вредных выбросов на ТЭЦ МЭИ / П.В. Росляков, И.В. Морозов, И.Л. Ионкин, О.Е. Кондратьева, В.А. Серегин, Л.В. Никифоров // Промышленная энергетика. – 2015. – № 12. – С. 46–56.
24. Автоматизированные системы непрерывного контроля и учета выбросов вредных веществ ТЭС в атмосферу / П.В. Росляков, И.Л. Ионкин, О.Е. Кондратьева, А.М. Боровкова, В.А. Серегин, И.В. Морозов // Теплоэнергетика. – 2015. – № 3. – С. 67.
25. Даренских В.А. Проблемы государственного надзора и производственного контроля в области правовой охраны атмосферного воздуха // Современные исследования. – 2018. – Т. 2, № 06. – С. 16–17.
26. Овчинникова Е.Л., Фридман К.Б., Новикова Ю.А. Задачи социально-гигиенического мониторинга в новых правовых условиях // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 939–949.
27. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития / под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2014. – 738 с.
28. Ключев Н.Н., Яковенко Л.М. «Грязные» города России: факторы, определяющие загрязнение атмосферного воздуха // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 237–250. DOI: 10.22363/2313-2310-2018-26-2-237-250
29. Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition // WHO Regional Publication, European Series. – Copenhagen, 2000. – 288 p.
30. Мониторинг качества атмосферного воздуха для оценки воздействия на здоровье человека // Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия. – Копенгаген, 2001. – № 85. – 316 с.
31. Mortality and morbidity due to exposure to ambient particulate matter / M. Miri, A. Alahabadi, M.H. Ehrampush, A. Rad, M.H. Lotfi, M.H. Sheikha, M.J.Z. Sakhvidi // Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2018. – № 165. – P. 307–313. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.012
32. Long-Term Exposure to Air Pollutants and Cancer Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies / H.-B. Kim, J.-Y. Shim, B. Park, Y.-J. Lee // International journal of environmental research and public health. – 2018. – Vol. 15, № 11. – P. 2608. DOI: 10.3390/ijerph15112608

Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В., Горяев Д.В. Методические подходы к выбору точек и программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха в рамках социально-гигиенического мониторинга для задач федерального проекта «Чистый воздух» // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.01

METHODICAL APPROACHES TO SELECTING OBSERVATION POINTS AND PROGRAMS FOR OBSERVATION OVER AMBIENT AIR QUALITY WITHIN SOCIAL AND HYGIENIC MONITORING AND “PURE AIR” FEDERAL PROJECT

N.V. Zaitseva¹, I.V. May¹, S.V. Kleyn¹, D.V. Goryaev²

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya str., Perm, 614004, Russian Federation

²Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Krasnoyarsk Region office, 21 Karatanova Str., Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation

The Federal project entitled “Pure air” is a part of “Ecology”, the National project; its primary goal is to achieve a significant improvement in ambient air quality in cities where at present air contamination and population health risks related to it are the most significant. Activities aimed at improving the ecological situation in these cities are provided with the considerable state investment. Results of systemic instrumental measuring that is performed within state systems of ecological and social-hygienic monitoring are considered to be the most informative and reliable database to assess efficiency of air-protecting activities accomplished within the project. Our research goal was to develop and test methodical approaches to substantiating points and programs for observation over ambient air quality within social-hygienic monitoring. The said approaches were to be tested on concrete examples taking into account the existing ecologic monitoring system. We chose the following objects to test our approaches: two cities out of the priority list, namely Krasnoyarsk and Chita. Systemic observations are performed in both cities. There are data on the structure of emissions from all major contamination sources. In Krasnoyarsk there is an aggregated database that contains data on parameters of emission sources; there was no such database in Chita at the moment our research was accomplished. Given the availability of necessary initial data, we suggested algorithms for creating a system of points where observation posts were to be located and for monitoring programs development. We applied health hazards and health risks as our basic criterion for creating an observation system within social-hygienic monitoring. It was shown that data that were collected at ecologic monitoring posts without any changes in their location could be applied to solve tasks related to assessing and predicting health risks as well as analyzing efficiency of accomplished activities provided that research programs were supplemented with parameters that were priority ones as per health hazards and risks. We developed approaches to selecting points and programs for independent research within social-hygienic monitoring. These approaches involve dividing city territories into specific zones as per potential health hazards (when dispersal is not calculated) or health risk levels (when dispersal is calculated); substantiating a list of priority admixtures taking into account carcinogenic and/or non-carcinogenic hazards and risks as well as results of accomplished instrumental measuring and determining parameters of marker (indicator) enterprises with their emissions making the most significant contribution into air contamination.

Key words: ambient air quality, social-hygienic monitoring, observation posts and programs, health risk.

References

1. 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, no. 2 (251), pp. 4–7 (in Russian).
2. Azarov V.N., Sidyakin P.A., Lopatina T.N., Nikolenko D.A. Technogenic pollution of the atmosphere air and its influence on social and ecological wellbeing of the resort towns of the caucasian spas. *Sotsiologiya goroda*, 2014, no. 1, pp. 28–37 (in Russian).
3. Badmaeva S.E., Tsimmerman V.I. Anthropogenic pollution of the atmospheric air in the Krasnoyarsk territory cities. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2015, no. 2 (101), pp. 27–32 (in Russian).
4. Daulbaeva A.N. the analysis of pollution of atmospheric air in Khazakhstan. *Novaya nauka: Problemy i perspektivy*, 2016, vol. 10, no. 2, pp. 20–23 (in Russian).
5. Scoggins, A., Kjellstrom, T., Fisher, G., Connor, J., Gimson, N. Spatial analysis of annual air pollution exposure and mortality. *Science of the Total Environment*, 2004, vol. 321, no. 1–3, pp. 71–85. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2003.09.020
6. Chernyaeva V.A., Wang D.H. Regional Environmental Features and Health Indicators Dynamics. Pollution of the Earth's Atmosphere and International Air Quality Standards. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2019, 6 p.
7. Fablov S.A. Proizvodstvennyi ekologicheskii kontrol' v oblasti okhrany atmosfernogo vozdukh [Industrial ecological control in ambient air protection]. *Alleya nauki*, 2018, vol. 5, no. 10 (26), pp. 13–18 (in Russian).
8. Kostyuchenko M.N., Volokhova L.T., Stepanyuk V.D., Volokhova M.N. Productive Ecological Control on Bakery Enterprises in Area of Guard of Atmospheric Air. *Khlebopechenie Rossii*, 2018, no. 4, pp. 12–16 (in Russian).

© Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Goryaev D.V., 2019

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

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

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

Dmitrii V. Goryaev – Candidate of Medical Sciences, Head of the Administration of the Federal Service on Surveillance for Consumer rights protection and human well-being in Krasnoyarsk region (e-mail: goryaev_dv@24.rosпотребнадзор.ru; tel.: +7(391) 226-89-50; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6450-4599>).

9. Ovchinnikova E.L., Fridman K.B., Novikova Yu.A. Problems of social and hygienic monitoring in new legal conditions. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problem i puti ikh resheniya*, 2018, vol. 13, no. 2, pp. 939–949 (in Russian).
10. Iskhakova M.K., Danilova K.A., Popov A.V., Mal'kova I.L. The analysis of relation between the pollution of atmospheric air and health of children's population in system of social and hygienic monitoring. *Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskienauki*, 2014, vol. 16, no. 5–2, pp. 874–877 (in Russian).
11. Rzaev R.P. Sotsial'no-gigienicheskii monitoring kachestva atmosfernogo vozdukha dlya otsenki vozdeistviya na zdorov'e cheloveka [Social-hygienic monitoring over ambient air quality aimed at assessing exposure on human health]. *Bezopasnost' i okhrana truda*, 2011, no. 2 (47), pp. 61–62 (in Russian).
12. Prosviryakova I.A. Methodological approaches to the organization of analytical (laboratory) monitoring of pollutants in ambient air at the border of sanitary-protective and residential area. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*, 2014, vol. 1, no. 24, pp. 18–20 (in Russian).
13. Kirsanov V.V., Smolko A.A. Monitoring prirodookhranoideyatelnostipredpriyatiineftekhimicheskogokompleksa [Monitoring over environmental activities accomplished at petrochemical enterprises]. *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*, 2007, no. 12, pp. 10–13 (in Russian).
14. Astapenko E.O. O nekotorykh aspektakh primeneniya skhemy sistemnogo ekologicheskogo monitoringa v zone vliyaniya neftekhimicheskikh predpriyatii Khanty-mansiiskogo Avtonomnogo okruga Yugry [On certain aspects related to application of systemic environmental monitoring in zones influenced by petrochemical enterprises located in Khanty-Mansi Autonomous Area]. *Innovatsii i investitsii*, 2015, no. 7, pp. 8–12 (in Russian).
15. Vinokurova M.V., Vinokurov M.V., Gurvich V.B., Kuzmin S.V., Malykh O.L. Assessment of ambient air quality in the localities by the calculation method in the sociohygienic monitoring. *Gigiena i sanitariya*, 2004, no. 5, pp. 25–26 (in Russian).
16. Kiselev A.V., Grigor'eva Ya.V. Primenenie rezul'tatov rascheta zagryazneniya atmosfernogo vozdukha dlya sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa [Application of results obtained via calculating ambient air contamination within social-hygienic monitoring activities]. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 4, pp. 306–309 (in Russian).
17. Volkodaeva M.V. Ispol'zovanie geoinformatsionnykh tekhnologii dlya zadach optimizatsii razmeshcheniya stantsii monitoring kachestva atmosfernogo vozdukha [Geoinformation technologies applied to choose the most optimal locations for stations where ambient air quality is monitored]. *Zapiski Gornogo instituta*, 2015, vol. 215, pp. 107–114 (in Russian).
18. Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V. Optimizatsiya program nablyudeniya za kachestvom atmosfernogo vozdukha selitebnykh territorii v sisteme sotsial'no-gigienicheskogo monitoring na baze prostranstvennogo analiza i otsenki riska dlya zdorov'ya naseleniya [Optimizations of programs aimed at ambient air quality monitoring in settlements within social-hygienic monitoring activities based on spatial analysis and health risk assessment]. *Permskii meditsinskii zhurnal*, 2010, vol. 27, no. 2, pp. 130–138 (in Russian).
19. Igonin E.I., Shlychkov A.P., Shagidullin A.R., Shagidullin R.R. Optimization of the regional atmospheric air monitoring system on the example of Nizhnekamsk. *Rossiiskii zhurnal prikladnoi ekologii*, 2016, no. 3 (7), pp. 33–39 (in Russian).
20. Kiku P.V., Anan'ev V.U., Sigaev D.S., Sitter N.S., Bogdanova V.D., Zavyalova Y.S. Assessment of health risks of the population of Vladivostok when exposed to atmospheric air. *Zametki uchenogo*, 2015, no. 3, pp. 157–160 (in Russian).
21. Soares, P.H., Monteiro, J.P., Freitas, H.F., Zenko Sakiyama R., Andrade, C.M. Platformformonitoringandanalysisofairquality in environments with large circulation of people. *Environmental Progress and Sustainable Energy*, vol. 37, no. 6, 2018, pp. 2050–2057.
22. Gayer A., Adamkiewicz L., Mucha D., Badyda A. Air quality health indices –Review. *Fire and Environmental Safety Engineering*, Lviv; Ukraine, 2018. Available at: https://www.matec-conferences.org/articles/mateconf/abs/2018/106/mateconf_fese2018_00002/mateconf_fese2018_00002.html (26.09.2019).
23. Roslyakov P.V., Morozov I.V., Ionkin I.L., Kondrat'eva O.E., Seregin V.A., Nikiforov L.V. Opyt ekspluatatsii sistemy nepreryvnogo kontrolya i regulirovaniya vrednykh vybrosov na TETs MEI [Experience in operating a continuous control system and regulation over hazardous emissions at the heating plant of Moscow Institute of High-Power Engineering]. *Promyshlennaya energetika*, 2015, no. 12, pp. 46–56 (in Russian).
24. Roslyakov P.V., Ionkin I.L., Kondrateva O.E., Borovkova A.M., Seregin V.A., Morozov I.V. Continuous emission monitoring and accounting automated systems at an HPP. *Teploenergetika*, 2015, no. 3, pp. 67–74 (in Russian).
25. Darenskikh V.A. The problems of states upervision and production control in the field of legal protection of atmospheric air. *Sovremennye issledovaniya*, 2018, no. 2 (06), pp. 16–17 (in Russian).
26. Ovchinnikova E.L., Fridman K.B., Novikova Yu.A. Zadachi sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa v novykh pravovykh usloviyakh [Issues related to social and hygienic monitoring under the new legislation]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*, 2018, vol. 13, no. 2, pp. 939–949 (in Russian).
27. Analiz riska zdorov'yu v strategii gosudarstvennogo sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya [Health risk analysis in the state strategy for social and economic development] In: G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva eds. Perm, 2014, 738 p. (in Russian).
28. Klyuev N.N., Yakovenko L.M. «Dirty» cities in Russia: factors determining air pollution. *Vestnik rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*, 2018, vol. 26, no. 2, pp. 237–250 (in Russian). DOI: 10.22363/2313-2310-2018-26-2-237-250
29. Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition. *WHO Regional Publication. European Series*, 2000, Copenhagen, no. 91, 288 p.
30. Monitoring kachestva atmosfernogo vozdukha dlya otsenki vozdeistviya na zdorov'e cheloveka [Monitoring over ambient air quality aimed at assessing exposure on human health]. *WHO Regional Publication. European Series*, 2001, Copenhagen, no. 85, 2001, 316 p. (in Russian).
31. Miri M., Alahabadi A., Ehrampush M.H., Rad A., Lotfi M.H., Sheikhha M.H., Sakhvidi M.J.Z. Mortality and morbidity due to exposure to ambient particulate matter. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, no. 165, pp. 307–313. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.012
32. Kim H.-B., Shim J.-Y., Park B., LeeY.-J. Long-Term Exposure to Air Pollutants and Cancer Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *International journal of environmental research and public health*, 2018, vol. 15, no. 11, pp. 2608. DOI: 10.3390/ijerph15112608

Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Goryaev D.V. Methodical approaches to selecting observation points and programs for observation over ambient air quality within social and hygienic monitoring and “pure air” federal project. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.01.eng

Получена: 20.07.2019

Принята: 15.09.2019

Опубликована: 30.09.2019



РИСК ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЙ С ЭКСПОЗИЦИЕЙ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПОЧВЫ

А.Н. Дерябин^{1,2}, Т.Н. Унгурияну^{1,2}, Р.В. Бузинов^{1,2}

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

Проведен сравнительный анализ загрязнения почвы химическими веществами в городах Арктической зоны Архангельской области и оценка риска здоровью населения при воздействии контаминантов почвы в условиях селитебного сценария. Актуальность исследования определена тем, что Архангельская область входит в число субъектов Российской Федерации с наибольшей долей проб почв селитебных территорий с превышением гигиенических нормативов по санитарно-химическим и микробиологическим показателям.

В основе оценки – данные мониторинга химического загрязнения почв селитебных территорий в городах Арктической зоны Архангельской области (Северодвинске, Архангельске и Новодвинске) за 2007–2017 гг. Оценена экспозиция населения контаминантами почвы при их поступлении пероральным и накожным путем. Определены уровни риска для здоровья детского и взрослого населения. Для изучения неканцерогенных эффектов использован подход референтных доз, рассчитаны коэффициенты и индексы опасности. Установлено, что загрязнение почвы металлами в Северодвинске значительно выше, чем в других городах. Значения суммарных индексов опасности при комплексном поступлении химических веществ, загрязняющих почву, не превышали 1,0. Пероральный путь является основным путем воздействия загрязняющих почву веществ. На уровне медианы вклад перорального пути в суммарную дозу для исследуемых токсикантов среди взрослого и детского населения составил 68–79 %. Суммарный индивидуальный канцерогенный риск в Северодвинске выше, чем в других городах, и составил на уровне медианы и 90-го процентилля $9,1 \cdot 10^{-4}$ и $2,3 \cdot 10^{-3}$ соответственно. Неканцерогенный и канцерогенный риски при воздействии контаминантов почвы на уровне медианных концентраций являются допустимыми.

Ключевые слова: загрязнение почвы, химические вещества, почва селитебных территорий, превышение гигиенических нормативов, оценка риска, уровень риска.

Являясь важнейшим компонентом окружающей среды, почва аккумулирует химические вещества и выступает источником вторичного загрязнения атмосферного воздуха и воды [1, 2]. Основными источниками поступления химических веществ в почву являются выбросы и сбросы промышленных предприятий, автотранспорт, бытовые и производственные отходы [3–7].

Воздействие химических веществ, загрязняющих почву, на здоровье населения может возникнуть как при прямом контакте с почвой (ручные земляные работы, ходьба босиком, игры детей в песочницах и т.д.), так и при опосредованном поступлении хими-

ческих соединений в организм человека через контактирующие с почвой среды (вода, воздух) [3, 8]. Наиболее опасными токсикантами для здоровья населения являются тяжелые металлы [9–11], оказывающие токсическое, аллергическое, канцерогенное и мутагенное действие [12, 13]. К приоритетным химическим веществам, загрязняющим почву, относятся медь, цинк, никель, свинец и кадмий [3, 14–16].

Архангельская область входит в число субъектов Российской Федерации, где установлена наибольшая доля проб почв селитебных территорий с превышением гигиенических нормативов по санитарно-химическим и микробиологическим показате-

© Дерябин А.Н., Унгурияну Т.Н., Бузинов Р.В., 2019

Дерябин Алексей Николаевич – главный специалист-эксперт отдела санитарного надзора, аспирант (e-mail: deryabin-an@mail.ru; тел.: 8 (8182) 65-27-93; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1853-8947>).

Унгурияну Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, главный специалист-эксперт отдела организации и обеспечения деятельности, профессор кафедры гигиены и медицинской экологии (e-mail: unguuryanu_tn@mail.ru; тел.: 8 (8182) 21-04-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8936-7324>).

Бузинов Роман Вячеславович – доктор медицинских наук, доцент, руководитель, профессор кафедры гигиены и медицинской экологии (e-mail: arkh@29.rospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (8182) 20-05-69; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8624-6452>).

лям. На территории региона за 2015–2017 гг. удельный вес проб почвы селитебной зоны, не отвечающих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, составил 6,5 %, что превышает средний показатель по России в 1,3 раза (5,1 %)¹.

Настоящее исследование выполнено в трех крупных промышленных городах Архангельской области (Архангельске, Северодвинске и Новодвинске), которые относятся к арктическим территориям² и расположены в подзоне северной тайги. Арктический воздух приносит на данные территории холодную сухую погоду. Средняя температура воздуха января минус 14,7 °С, июля – плюс 14,8 °С [17]. Холодные климатические условия, малое количество осадков, непродолжительный вегетационный период способствуют накоплению содержания металлов в почве [18]. В связи с этим изучение загрязнения почвы химическими веществами в городах Арктической зоны и его влияние на здоровье населения является актуальным.

Цель исследования – сравнительный анализ загрязнения почвы химическими веществами в городах Арктической зоны Архангельской области и оценка риска здоровью населения при воздействии контаминантов почвы в условиях селитебного сценария.

Материалы и методы. Выполнено описательное исследование качества почвы в Северодвинске, Архангельске и Новодвинске. Анализ выбросов промышленных предприятий осуществлен по данным статистической отчетной формы «2-ТП Воздух» за 2010–2015 гг. Уровни загрязнения почвы химическими веществами исследованы по данным мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области» за 2007–2017 гг. Оценка риска здоровью городского населения от воздействия химических веществ, загрязняющих почву, выполнена для 10 соединений: медь (Cu), хром (Cr), цинк (Zn), никель (Ni), марганец (Mn), свинец (Pb), ртуть (Hg), кадмий (Cd), кобальт (Co) и мышьяк (As). Все пробы почвы были отобраны в районах жилой застройки, вблизи жилых домов, на детских и спортивных площадках.

Для описания содержания исследуемых химических веществ в почве и расчета уровней риска использованы медиана (*Me*) и 90-й перцентиль (*P*₉₀). В связи с тем что распределение концентраций загрязняющих веществ статистически значимо отличалось от нормального распределения, для сравнения медианных значений между группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, а для попарных сравнений – двухвыборочный критерий Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05. Динамика уровней содержания химических веществ в почве изучена с помощью темпа прироста. Статистический анализ проведен в программе STATA 14.0.

Общетоксическое и канцерогенное действие загрязняющих почву веществ на здоровье населения исследовалось в соответствии с общими принципами методологии оценки риска³. Использованы региональные значения факторов экспозиции: масса тела (кг), длительность воздействия (дней в году), время пребывания на открытом воздухе (часы в сутки), длительность контакта с почвой (часы в сутки) [19]. Оценена экспозиция контаминантов почвы для двух путей поступления: перорального и кожного. Уровни риска определялись отдельно для детского (в возрастных группах 1–6 и 7–17 лет) и взрослого населения⁴.

Для изучения неканцерогенных эффектов использовался подход референтных доз. Характеристика токсичности контаминантов проводилась на основе хронического суточного поступления вещества (мг/кг массы тела в сутки), коэффициентов опасности (*HQ*) для отдельных веществ и общих коэффициентов опасности (*THQ*) для отдельных веществ по всем путям. Для веществ, обладающих однонаправленным механизмом действия, рассчитаны индексы опасности (*HI*) и суммарные индексы опасности (*THI*), позволяющие оценить степень подверженности критических органов и систем органов.

Оценка канцерогенных эффектов проводилась на основе среднесуточной дозы в течение всей жизни (мг/кг·день) и фактора наклона. Рассчитаны следующие уровни канцерогенного риска: индивиду-

¹ 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.; О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Архангельской области в 2017 году: Государственный доклад. – Архангельск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, 2018. – 149 с.

² О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации: Указ Президента РФ № 296 от 02.05.2014 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162553/ (дата обращения: 10.12.2018).

³ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

⁴ Public Health Assessment Guidance Manual (Update) [Электронный ресурс]. – Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2005. – URL: http://www.atsdr.cdc.gov/hac/phamannual/pdfs/phagm_final1-27-05.pdf (дата обращения: 10.12.2018); Supplemental guidance for developing soil screening levels for superfund sites [Электронный ресурс]. – Washington DC: Office of Emergency and Remedial Response U.S. EPA, 2002. – URL: <https://www.epa.gov/superfund/superfund-soil-screening-guidance> (дата обращения: 10.12.2018).

альный (CR) для каждого канцерогенного вещества, суммарный (CR_{sum}) для всех веществ по каждому пути поступления и для отдельных веществ по всем путям, общий суммарный (TCR) для всех веществ и всех путей поступления и популяционный (PCR) с учетом численности детского и взрослого населения городов.

За допустимый уровень неканцерогенных эффектов принимались значения HQ , HI и THI менее 1,0, для канцерогенных эффектов значение CR в диапазоне $1,0 \cdot 10^{-6}$ – $1,0 \cdot 10^{-4}$ в соответствии с руководством³.

Результаты и их обсуждение. В рамках социально-гигиенического мониторинга исследования почвы в зоне жилой застройки на территории Северодвинска проводятся в 13 мониторинговых точках, на территории Архангельска – в 17 точках, на территории Новодвинска – в 9. Численность населения на 01.01.2018 г., проживающего в Архангельске, составила 356,9 тысячи человек, в Северодвинске – 184,3 тысячи человек, в Новодвинске – 38,4 тысячи человек.

За 2007–2017 гг. в трех городах исследовано 23 200 проб почвы на содержание химических веществ, из них 1362 пробы не соответствовали гигиеническим нормативам (5,9 %). Наибольший удельный вес проб почвы, не отвечающих гигиеническим нормативам по содержанию загрязняющих веществ в течение данного периода, отмечался в Северодвинске (83 %). Доля проб почвы, не соответствующих гигиеническим нормативам по содержанию меди, хрома, цинка, никеля, свинца и мышьяка, в Северодвинске составила: 40,0; 3,2; 19,1; 43,0; 25,0 и 8,0 % соответственно, по содержанию кадмия и марганца – менее 1 %. Содержание в почве ртути и кобальта соответствовало гигиеническим нормативам.

Медианные концентрации меди, цинка, никеля и свинца в исследуемых пробах почвы в Северодвинске не превышали ПДК. На уровне верхнего предела экспозиции концентрации данных загрязняющих веществ были выше допустимых значений. Загрязнение почвы цинком, никелем, свинцом и медью на уровне P_{90} оказалось выше ПДК в 1,7–4,0 раза. Анализ многолетней динамики содержания никеля, цинка свинца и меди в почве на уровне P_{90} показал рост уровней загрязнения. За период с 2007 по 2017 г. средний темп прироста на уровне P_{90} составил 2,3; 24,6; 25,5 и 66,3 % соответственно. Содержание хрома, марганца, ртути, кадмия, кобальта и мышьяка в исследуемых пробах почвы на уровне Me и P_{90} было в пределах допустимых значений.

В Архангельске доля проб почвы, превышающих ПДК, для цинка и свинца составила 7 и 6 % соответственно. За исследуемый период отмечалось ухудшение качества почвы по данным химическим веществам: средний темп прироста на уровне P_{90} для цинка составил 14,7 %, свинца – 0,4 %. По содержанию меди, никеля и марганца доля проб почвы,

не отвечающих гигиеническим нормативам, составила менее 1 %. По остальным изучаемым показателям, не соответствующим гигиеническим нормативам, проб не установлено.

В Новодвинске наибольший удельный вес проб почвы, не отвечающих гигиеническим нормативам, отмечен по меди, цинку и свинцу (1,3; 8,0 и 1,5 % соответственно). При анализе многолетней динамики содержания данных веществ в почве установлено увеличение уровней загрязнения. За исследуемый период средний темп прироста на уровне P_{90} для меди составил 41,7 %, цинка – 19,0 %, свинца – 4,2 %. По хром, никелю, марганцу, ртути, кадмию и кобальту нестандартных проб почвы не обнаружено. Содержание в почве Архангельска и Новодвинска меди, хрома, цинка, никеля, марганца, свинца, ртути, кобальта и кадмия на уровне Me и P_{90} не превышало допустимых значений.

Сравнительный анализ содержания загрязняющих веществ в почве городов Арктической зоны Архангельской области на уровне медианы показал, что загрязнение почвы металлами в Северодвинске статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в других городах исследования. Средние концентрации цинка, свинца, кадмия, марганца и ртути в почве Северодвинска в 5–23 раза превышали таковое в почве Архангельска и в 3–13 раз были выше, чем в почве Новодвинска. Медианная концентрация кобальта в почве Северодвинска в 80 раз превышала его содержание в почве Архангельска и Новодвинска. Содержание меди, хрома и никеля на уровне медианных значений в почве Северодвинска в 7; 30 и 47 раз выше, чем в почве Архангельска и Новодвинска (табл. 1).

Повышенные уровни содержания металлов в почве Северодвинска обусловлены высокой плотностью данных веществ, содержащихся в выбросах промышленных предприятий и автотранспорта. Основными отраслями промышленности в Северодвинске являются судо- и машиностроение, в Архангельске – деревообрабатывающая и пищевая промышленность, в Новодвинске – целлюлозно-бумажная промышленность. Согласно данным отчетной формы «2-ТП Воздух» плотность выбросов марганца, меди и свинца на 1 км^2 в Северодвинске составила 19; 3,1 и 0,08 кг соответственно, в Архангельске – 0,7; 0,06 и 0,003 кг, в Новодвинске – 1,2; 0,01 и 0,00006 кг. Цинк, никель и хром присутствуют только в выбросах промышленных предприятий Северодвинска (0,68; 3,61 и 0,003 кг соответственно). По данным ФГБУ «Северное управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» вклад автотранспорта в загрязнение атмосферы в Архангельске составил 57 %, Северодвинске – 24 %, Новодвинске – 6 %.

Значения общих коэффициентов опасности для каждого металла в сумме по пероральному и кожному путям экспозиции в исследуемых городах не превышали 1,0.

Таблица 1

Содержание загрязняющих веществ в почве городов Арктической зоны Архангельской области за 2007–2017 гг.

Вещество	Число проб	Me*	P ₉₀	ПДК (мг/кг)
Северодвинск				
Медь	852	2,4	12,4	3,0
Хром	533	3,0	5,8	6,0
Цинк	852	10,0	38,0	23,0
Никель	774	4,0	10,0	4,0
Марганец	764	54,0	93,0	140,0
Свинец	852	3,1	10,0	6,0
Ртуть	852	0,05	0,25	2,1
Кадмий	852	0,1	0,1	2,0**
Кобальт	764	2,0	4,0	5,0
Мышьяк	813	0,8	2,0	2,0
Архангельск				
Медь	1109	0,3	1,01	3,0
Хром	1107	0,1	0,1	6,0
Цинк	1109	1,9	18,4	23,0
Никель	1109	0,09	0,6	4,0
Марганец	1109	2,8	16,2	140,0
Свинец	1109	0,4	4,4	6,0
Ртуть	1109	0,002	0,12	2,1
Кадмий	1107	0,008	0,06	2,0**
Кобальт	1109	0,03	0,3	5,0
Новодвинск				
Медь	594	0,3	1,1	3,0
Хром	594	0,1	0,1	6,0
Цинк	594	2,9	21,2	23,0
Никель	594	0,09	0,4	4,0
Марганец	593	4,1	16,8	140,0
Свинец	594	0,5	2,2	6,0
Ртуть	585	0,01	0,2	2,1
Кадмий	594	0,01	0,06	2,0**
Кобальт	594	0,03	0,3	5,0

Примечание: *p** – сравнение медианных значений по критерию Вилкоксона (для всех химических веществ *p* < 0,001); ** – значение ОДК для кадмия.

Сравнительный анализ суммарных доз при поступлении химических веществ, загрязняющих почву в городах Архангельско-Северодвинской агломерации, показал, что дозовая нагрузка для детского населения в возрастной группе 1–6 лет превышает дозы химических веществ, получаемые детьми 7–17 лет и взрослым населением в 1,6 и 4,8 раза соответственно. Дозы химических веществ, получаемые при воздействии токсикантов почвы на детское население в возрастной группе 7–17 лет, в 3,0 раза выше по сравнению с взрослыми.

Пероральный путь является основным путем воздействия загрязняющих веществ почвы. На уровне медианных концентраций вклад экспозиции перорального пути в суммарную дозу для исследуемых токсикантов в среднем составляет среди детского населения в возрастной группе 1–6 лет – 79 %, среди детей 7–17 лет – 73 % и среди взрослого населения – 68 %.

Наибольшему риску развития общетоксических эффектов у населения в городах Арктической

Таблица 2

Ранжирование критических органов и систем по суммарным индексам опасности (ТНІ) при комплексном поступлении химических веществ, загрязняющих почву в городах Архангельской области

Критические органы и системы	Дети, возраст, лет				Взрослые	
	1–6		7–17			
	P ₅₀	P ₉₀	P ₅₀	P ₉₀	P ₅₀	P ₉₀
Северодвинск						
Органы кровообращения	0,035	0,064	0,025	0,045	0,009	0,016
Система крови	0,033	0,059	0,023	0,041	0,008	0,015
Нервная система	0,023	0,041	0,017	0,030	0,006	0,011
Почки	0,023	0,041	0,017	0,030	0,006	0,011
Печень	0,017	0,029	0,013	0,022	0,005	0,008
Кожа	0,013	0,028	0,009	0,018	0,003	0,006
Органы пищеварения	0,006	0,013	0,004	0,009	0,002	0,003
Репродуктивная система	0,006	0,012	0,004	0,008	0,002	0,003
Иммунная система	0,003	0,009	0,002	0,007	0,001	0,003
Архангельск						
Органы кровообращения	0,0015	0,011	0,001	0,008	0,0004	0,0028
Система крови	0,0015	0,011	0,001	0,007	0,0004	0,0027
Нервная система	0,0014	0,011	0,001	0,008	0,0004	0,003
Почки	0,0014	0,011	0,001	0,008	0,0004	0,003
Печень	0,0009	0,005	0,0006	0,004	0,0002	0,0014
Органы пищеварения	0,0005	0,006	0,0004	0,005	0,0001	0,0017
Репродуктивная система	0,0005	0,006	0,0004	0,004	0,0001	0,0016
Кожа	0,0002	0,002	0,0001	0,001	0,0001	0,0004
Иммунная система	0,0001	0,003	0,0001	0,002	0,00003	0,0008
Новодвинск						
Нервная система	0,002	0,012	0,0015	0,0089	0,0006	0,0034
Почки	0,002	0,012	0,0015	0,0089	0,0006	0,0034
Органы кровообращения	0,002	0,0095	0,0015	0,0068	0,0005	0,0025
Система крови	0,002	0,0093	0,0014	0,0067	0,0005	0,0025
Печень	0,0012	0,005	0,0009	0,004	0,0004	0,0015
Органы пищеварения	0,0009	0,007	0,0006	0,005	0,0002	0,002
Репродуктивная система	0,0008	0,007	0,0006	0,005	0,0002	0,0019
Иммунная система	0,0003	0,004	0,0002	0,003	0,0001	0,0013
Кожа	0,0002	0,002	0,0001	0,001	0,0001	0,0004

зоны при воздействии химических веществ, загрязняющих почву, подвергаются органы кровообращения, система крови, центральная нервная система, почки. Далее по подверженности воздействию находятся печень, кожа, органы пищеварения, репродуктивная и иммунная системы. Следует отметить, что риск развития неканцерогенных эффектов со стороны всех критических органов и систем органов среди детского и взрослого населения не превышает допустимый уровень ТНІ = 1 (табл. 2). Различия в уровнях неканцерогенного риска у детского и взрослого населения обусловлены разной продолжитель-

ностью и временем воздействия, массой тела и площадью поверхности тела [20].

Во всех городах на уровне медианных концентраций наибольший вклад в неблагоприятное воздействие на органы кровообращения, систему крови, нервную систему, почки и печень оказывает марганец (48–99 %), пищеварительную и репродуктивную системы – кадмий (39–60 %) и свинец (20–42 %), кожу – кобальт (64–84 %), иммунную систему – никель (15–65 %) и ртуть (33–86 %).

В Северодвинске значения суммарного индивидуального канцерогенного риска для всего населения при воздействии медианных концентраций канцерогенов были $9,1 \cdot 10^{-4}$, а на уровне 90-го перцентилля – $2,3 \cdot 10^{-3}$. Уровни суммарного канцерогенного риска для всего населения в Архангельске и Новодвинске на уровне медианы были одинаковыми и составили $1,8 \cdot 10^{-5}$, на уровне 90-го перцентилля – $1,2 \cdot 10^{-4}$ и $9,2 \cdot 10^{-5}$ соответственно (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Уровни индивидуального, суммарного и общего суммарного канцерогенного рисков при поступлении химических веществ, загрязняющих почву в городах Архангельской области

Канцероген	Путь поступления				CR_{sum}	
	пероральный		накожный		P_{50}	P_{90}
	P_{50}	P_{90}	P_{50}	P_{90}		
Северодвинск						
Никель	$9,4 \cdot 10^{-5}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$7,4 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-3}$	$8,3 \cdot 10^{-4}$	$2,1 \cdot 10^{-3}$
Свинец	$4,1 \cdot 10^{-7}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$1,3 \cdot 10^{-7}$	$4,2 \cdot 10^{-7}$	$5,4 \cdot 10^{-7}$	$1,8 \cdot 10^{-6}$
Мышьяк	$1,9 \cdot 10^{-5}$	$4,7 \cdot 10^{-5}$	$6,0 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$7,9 \cdot 10^{-5}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$
Кобальт	$6,3 \cdot 10^{-7}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$2,0 \cdot 10^{-7}$	$3,9 \cdot 10^{-7}$	$8,3 \cdot 10^{-7}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$
CR_{sum}	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$2,9 \cdot 10^{-4}$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-3}$	$9,1 \cdot 10^{-4}$	$2,3 \cdot 10^{-3}$
Архангельск						
Никель	$2,0 \cdot 10^{-6}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$
Свинец	$5,8 \cdot 10^{-8}$	$5,9 \cdot 10^{-7}$	$1,8 \cdot 10^{-8}$	$1,9 \cdot 10^{-7}$	$7,6 \cdot 10^{-8}$	$7,8 \cdot 10^{-7}$
Кобальт	$7,9 \cdot 10^{-9}$	$9,4 \cdot 10^{-8}$	$2,5 \cdot 10^{-9}$	$3,0 \cdot 10^{-8}$	$1,0 \cdot 10^{-8}$	$1,2 \cdot 10^{-7}$
CR_{sum}	$2,1 \cdot 10^{-6}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
Новодвинск						
Никель	$2,0 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$8,1 \cdot 10^{-5}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$	$9,2 \cdot 10^{-5}$
Свинец	$6,7 \cdot 10^{-8}$	$2,9 \cdot 10^{-7}$	$2,1 \cdot 10^{-8}$	$9,1 \cdot 10^{-8}$	$8,8 \cdot 10^{-8}$	$3,8 \cdot 10^{-7}$
Кобальт	$7,9 \cdot 10^{-9}$	$7,9 \cdot 10^{-8}$	$2,5 \cdot 10^{-9}$	$2,5 \cdot 10^{-8}$	$1,0 \cdot 10^{-8}$	$1,0 \cdot 10^{-7}$
CR_{sum}	$2,1 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$8,1 \cdot 10^{-5}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$	$9,2 \cdot 10^{-5}$

Уровень суммарного канцерогенного риска в Северодвинске на уровне медианных значений в 51 раз, а на уровне 90-го перцентилля в 20–25 раз выше, чем в Архангельске и Новодвинске. Основной вклад в формирование канцерогенного риска в исследуемых городах принадлежит пероральному пути воздействия (69–79 %). Наибольший вклад в общий суммарный канцерогенный риск вносит никель (от 91 до 99 %). Популяционный канцерогенный риск за 70 лет при воздействии канцерогенов почвы на уровне медианы для Северодвинска составил 2,4, для Архангельска – 0,09, для Новодвинска – 0,001. Ежегодное дополнительное количество злокачественных новообразований среди населения Северодвинска, обусловленных канцерогенными веществами почвы, составляет 0,03 случая рака в год.

Выводы. Почва жилой застройки города Северодвинска отличается наибольшим содержанием металлов по сравнению с другими городами Арктической зоны Архангельской области, что обусловлено выбросами промышленных предприятий судостроения.

Уровни неканцерогенного и канцерогенного риска при воздействии химических веществ, загрязняющих почву в Северодвинске, выше, чем в других городах исследования, их значения на уровне медианных концентраций являются допустимыми. Уровень канцерогенного риска на уровне 90-го перцентилля превышает допустимые значения, подлежит непрерывному контролю и требует разработки комплекса мероприятий по снижению загрязнения почвы химическими веществами, включающего совершенствование технологий производственных процессов, обеспечивающих сокращение выбросов и сбросов вредных веществ в окружающую среду, создание сети предприятий по вторичному использованию и переработке отходов, строительство и реконструкцию канализационных очистных сооружений, выявление и ликвидацию источников загрязнения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Содержание тяжелых металлов и нефтепродуктов в почве на территории нефтедобывающих районов Республики Татарстан / Е.А. Тафеева, А.В. Иванов, А.А. Титова, И.В. Петров // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 10. – С. 939–941.
2. Дерябин А.Н., Унгурияну Т.Н. Оценка биологического загрязнения почвы на территории Архангельской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – Т. 292, № 7. – С. 18–21.
3. Эколого-гигиеническая оценка качества почв урбанизированных территорий / М.А. Водянова, И.А. Крятов, Л.Г. Донерьян, И.С. Евсеева, Д.И. Ушаков, А.В. Сбитнев // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 10. – С. 913–916.
4. Загрязненность токсичными веществами почвы береговой зоны реки Волги в окрестностях Чебоксарской ГЭС / С.А. Иванов, О.Ф. Дмитриева, Н.И. Кульмакова, Ю.О. Дмитриев // Экология человека. – 2016. – № 5. – С. 3–8.
5. Human health risks associated with metals from urban soil and road dust in an oilfield area of Southeastern Algeria / M. Benhaddya, A. Boukhelkhal, Y. Halis, M. Hadjel // Archives of Environmental Contamination and Toxicology. – 2016. – Vol. 70, № 3. – P. 556–571. DOI: 10.1007/s00244-015-0244-6

6. Urban park soil contamination by potentially harmful elements and human health risk in Peshawar city, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan / K. Sardar, M. Sadaf, S. Muhammad, L. Gang // *Journal of Geochemical Exploration*. – 2016. – Vol. 165. – P. 102–110. DOI: 10.1016/j.gexplo.2016.03.007
7. Тилекова Ж.Т., Тонкопий М.С., Тастанова Б.Е. Оценка загрязнения почв Прибалхашья тяжелыми металлами // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 2. – С. 3723–3726.
8. Колнет И.В., Студеникина Е.М. Организация мониторинга уровня загрязнения почвы для оценки риска здоровью детей // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2017. – № 70. – С. 100–105.
9. Казанцев И.В., Матвеева Т.Б. Содержание тяжелых металлов в почвенном покрове в условиях техногенеза // *Самарский научный вестник*. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 34–37.
10. Синцов А.В., Бармин А.Н., Валов М.В. Динамика тяжелых металлов в почвах урбозкосистем // *Геология, география и глобальная энергия*. – 2014. – Т. 55, № 4. – С. 148–156.
11. Assessment of exposure to heavy metals and health risks among residents near Tonglushan mine in Hubei, China / L.M. Cai, Z.C. Xu, J.Y. Qi, Z.Z. Feng, T.S. Xiang // *Chemosphere*. – 2015. – Vol. 127. – P. 127–135. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.01.027
12. Щербаков А.В., Щербакова В.Н. Влияние на здоровье человека загрязнения почв // *Актуальные проблемы естественнонаучного образования, защиты окружающей среды и здоровья человека: материалы IV Международной очной научно-практической конференции*. – Орёл: Издательство Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева, 2016. – Т. 4, № 4. – С. 424–426.
13. Теплая Г.А. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы) // *Астраханский вестник экологического образования*. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 182–192.
14. Heavy Metals Contamination and what are the Impacts on Living Organisms / K. Sardar, S. Hameed, S. Afzal, S. Fatima, M. Shakoор, S. Bharwana, H. Tauqeer // *Greener Journal of Environmental Management and Public Safety*. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 172–179.
15. Ермолаева С.В., Лаврушина Е.Е., Кургаева А.В. Оценка загрязнения почв территорий Ульяновской области тяжелыми металлами // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2013. – Т. 15, № 3 (3). – С. 978–980.
16. Николаева А.Д. Экологические аспекты загрязнения почв тяжелыми металлами // *Татищевские чтения. Актуальные проблемы науки и практики: материалы XIV Международной научно-практической конференции*. – Тольятти: Волжский университет имени В.Н. Татищева, 2017. – Т. 1. – С. 231–235.
17. От Поморья до Приморья: социально-гигиенические и экологические проблемы здоровья населения: монография / Р.В. Бузинов, П.Ф. Кику, Т.Н. Унгурияну, М.В. Ярыгина, А.Б. Гудков. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2016. – 397 с.
18. Краснощекоев Ю.Н. Микроэлементы в почвах псевдотаежных лиственных лесов Центрального Хангая в Монголии // *Почвы в биосфере: сб. материалов всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 50-летию Института почвоведения и агрохимии Сибирского отделения РАН / под ред. А.И. Сысо*. – Томск, 2018. – С. 47–51.
19. Унгурияну Т.Н., Новиков С.М. Подходы к оценке риска для здоровья при воздействии химических веществ с учетом возрастных особенностей // *Гигиена и санитария*. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 98–101.
20. Унгурияну Т.Н., Гудков А.Б., Никанов А.Н. Оценка риска для здоровья городского населения при воздействии контаминантов почвы // *Профилактическая и клиническая медицина*. – 2012. – № 1. – С. 101–105.

Дерябин А.Н., Унгурияну Т.Н., Бузинов Р.В. Риск здоровью населения, связанный с экспозицией химических веществ почвы // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 18–25. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.02

POPULATION HEALTH RISK CAUSED BY EXPOSURE TO CHEMICALS IN SOILS**A.N. Deryabin^{1,2}, T.N. Unguryanu^{1,2}, R.V. Buzinov^{1,2}**¹Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Arkhangelsk Region office, 24 Gaidara Str., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation²Northern State Medical University, 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

Our research goal was to comparatively analyze soils contamination with chemicals in cities located in the Arctic zone of Arkhangelsk region and to assess population health risk caused by soils in settlements contaminated with chemicals. The research has practical significance due to Arkhangelsk region being among the RF regions with the highest share of soils samples taken in settlements that deviate from hygienic standards as per sanitary-chemical and microbiological parameters.

The assessment was based on monitoring data on chemical contamination of soils in cities located in the Arctic zone of Arkhangelsk region (Severodvinsk, Arkhangelsk, and Novodvinsk) collected in 2007–2017. We assessed population exposure to contaminants in soils at their oral and subcutaneous introduction and determined risk levels for children's and adults' health. To examine non-carcinogenic effects, we applied reference doses and calculated hazard coefficients and indexes. We revealed that soils were contaminated with metals substantially greater in Severodvinsk than in two other cities. Aggregated hazard indexes calculated for combined introduction of contaminants from soils didn't exceed 1.0. Contaminants from soils primarily enter a body via oral introduction. A contribution made by oral introduction into a total dose for examined toxicants amounted to 68–79 % at the median level among children and adults. Overall individual carcinogenic risk in Severodvinsk was higher than in two other cities and amounted to $9.1 \cdot 10^{-4}$ and $2.3 \cdot 10^{-3}$ at the median level and 90%-percentile one accordingly. Non-carcinogenic and carcinogenic risks caused by exposure to contaminants in soils are acceptable when taken in their median concentrations.

Key words: soil contamination, chemicals, soils in settlements, deviation from hygienic standards, risk assessment, risk level.

References

1. Tafееva E.A., Ivanov A.V., Titova A.A., Petrov I.V. Content of heavy metals and petroleum products in the soil on the territory of oil-producing areas of the Republic of Tatarstan. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 10, pp. 939–941 (in Russian).
2. Deryabin A.N., Unguryanu T.N. Assessment of biological pollution of soil in the Arkhangelsk Region. *Zdorov'e nase-leniya i sreda obitaniya*, 2017, vol. 292, no. 7, pp. 18–21 (in Russian).
3. Vodyanova M.A., Kriatov I.A., Donerian L.G., Evseeva I.S., Ushakov D.I., Sbitnev A.V. Ecological hygienic assessment of soils quality in urban areas. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 10, pp. 913–916 (in Russian).
4. Ivanov S.A., Dmitrieva O.F., Kulmakova N.I., Dimitriev Yu. O. Soil pollution from toxins of the Volga river shoreland in the area of Cheboksary hydropower station. *Ekologiya cheloveka*, 2016, no. 5, pp. 3–8 (in Russian).
5. Benhaddya M., Boukhelkhal A., Halis Y., Hadjel M. Human health risks associated with metals from urban soil and road dust in an oilfield area of Southeastern Algeria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2016, vol. 70, no. 3, pp. 556–571. DOI:10.1007/s00244-015-0244-6
6. Sardar K., Sadaf M., Muhammad S., Gang L. Urban park soil contamination by potentially harmful elements and human health risk in Peshawar City, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Journal of Geochemical Exploration*, 2016, vol. 165, pp. 102–110. DOI: 10.1016/j.gexplo.2016.03.007
7. Tilekova Z.T., Tonkopii M.S., Tastanova B.E. Evaluation of soil pollution by heavy metals in Balkhash region. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2015, no. 2, pp. 3723–3726 (in Russian).
8. Kolnet I.V., Studenikina E.M. Organization of monitoring of soil pollution level for risk assessment to child health. *Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*, 2017, no. 70, pp. 100–105 (in Russian).

© Deryabin A.N., Unguryanu T.N., Buzinov R.V., 2019

Aleksey N. Deryabin – Chief Expert at the Sanitary Surveillance Department; a post-graduate student (e-mail: deryabin-a@mail.ru; tel.: +7 (8182) 65-27-93; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1853-8947>).

Tatiana N. Unguryanu – Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Chief Expert at the Organization and Maintenance Department; Professor at the Department for Hygiene and Medical Ecology (e-mail: unguryanu_tn@mail.ru; tel.: +7(8182) 21-04-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8936-7324>).

Roman V. Buzinov – Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Supervisor; Professor at the Department for Hygiene and Medical Ecology (e-mail: arkh@29.rspotrebnadzor.ru; tel.: +7(8182) 20-05-69; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8624-6452>).

9. Kazantsev I.V., Matveeva T.B. Contents of heavy metals in the soil cover in the conditions of technogenesis. *Samar-skii nauchnyi vestnik*, 2016, vol. 14, no. 1, pp. 34–37 (in Russian).
10. Sintsov A.V., Barmin A.N., Valov M.V. Dynamics of heavy metals in urboecosystems' soils. *Geologiya, geografiya i global'naya energiya*, 2014, vol. 55, no. 4, pp. 148–156 (in Russian).
11. Cai L.M., Xu Z.C., Qi J.Y., Feng Z.Z., Xiang T.S. Assessment of exposure to heavy metals and health risks among residents near Tonglushan mine in Hubei, China. *Chemosphere*, 2015, vol. 127, pp. 127–135. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.01.027
12. Shcherbakov A.V., Shcherbakova V.N. Vliyaniye na zdorov'e cheloveka zagryazneniya pochv. [Impacts exerted on human health by soil contamination]. *Aktual'nye problem estestvenno-nauchnogo obrazovaniya, zashchity okruzhayushchei sredy i zdorov'ya cheloveka: materialy IV Mezhdunarodnoi ochnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Orel, Izdatel'stvo Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta im. I.S. Turgeneva Publ., 2016, vol. 4, no. 4, pp. 424–426 (in Russian).
13. Teplaya G.A. Heavy metals as a factor of environmental pollution (review). *Astrakhanskii vestnik ekologicheskogo obrazovaniya*, 2013, vol. 23, no. 1, pp. 182–192 (in Russian).
14. Sardar K., Hameed S., Afzal S., Fatima S., Shakoor M., Bharwana S., Tauqeer H. Heavy Metals Contamination and what are the Impacts on Living Organisms. *Greener Journal of Environmental Management and Public Safety*, 2013, vol. 2 no. 4, pp. 172–179.
15. Ermolaeva S.V., Lavrushina E.E., Kurgaeva A.V. Assessment of soils pollution by heavy metals at territories of Ulyanovsk oblast. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2013, vol. 15, no. 3 (3), pp. 978–980 (in Russian).
16. Nikolaeva A.D. Ekologicheskie aspekty zagryazneniya pochv tyazhelymi metallami [Ecological aspects related to soil contamination with heavy metals]. *Tatishchevskie chteniya. Aktual'nye problemy nauki i praktiki: materialy XIV mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Tol'yatti, Volzhskii universitet imeni V.N. Tatishcheva, 2017, vol. 1, pp. 231–235 (in Russian).
17. Buzinov R.V., Kiku P.F., Unguryanu T.N., Yarygina M.V., Gudkov A.B. Ot Pomor'ya do Primor'ya: sotsial'no-gigienicheskie i ekologicheskie problem zdorov'ya naseleniya: monografiya [From the Pomorye to the Prymorye: social-hygienic and ecological issues related to human health: a monograph]. Arkhangelsk, Izdatel'stvo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta Publ., 2016, 397 p. (in Russian).
18. Krasnoshchekov Yu.N. Microelements in the soils of the central Khangay pseudo-taiga larch forests in Mongolia. *Sbornik materialov Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 50-letiyu Instituta pochvovedeniya i agrokhimii Sibirskogo otdeleniya RAN*. In: A.I. Syso ed. Tomsk, 2018, pp. 47–51 (in Russian).
19. Unguryanu T.N., Novikov S.M. Approaches to assessing the health risk under exposure to chemicals with account of age peculiarities. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 5, pp. 98–101 (in Russian).
20. Unguryanu T.N., Gudkov A.B., Nikanov A.N. Health risk assessment of soil contaminants for health of urban population. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2012, no. 1, pp. 101–105 (in Russian).

Deryabin A.N., Unguryanu T.N., Buzinov R.V. Population health risk caused by exposure to chemicals in soils. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 18–25. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.02.eng

Получена: 27.03.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019



АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БЛИЗОРУКОСТИ В ДОШКОЛЬНОМ И РАННЕМ ШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Е.П. Тарутта, О.В. Проскурина, Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян

Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Россия, 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19

Обобщаются имеющиеся литературные данные об особо значимых факторах риска развития миопии в детском возрасте, статья поможет врачам-офтальмологам, педиатрам, семейным врачам, медицинским оптикам-оптометристам в формировании групп риска по миопии, динамическом наблюдении и осуществлении комплекса лечебно-профилактических мер по предупреждению ее развития. Наследственный фактор при близорукости представлен как наиболее значимый. Значение имеют также рефракция сильнее +0,75 диоптрий (дптр) в возрасте 6–10 лет, длина переднезадней оси глаза более 23,5 мм, псевдомиопия, значения запасов относительной аккомодации менее 1,0 дптр, соотношение длины глаза и радиуса роговицы (AL/CR) более 3, соотношение аккомодативной конвергенции и аккомодации (AK/A) более 4 пр.дптр/дптр, относительная периферическая гиперметропия и асимметрия внеосевой рефракции: рефракция носовой половины глаза выше височной. Особо отмечено влияние окружающей среды и урбанизации. Высокий уровень образования и социальный статус семьи повышают риск развития миопии. Выделены устранимые факторы риска: гиподинамия при высокой зрительной нагрузке, время пребывания на открытом воздухе менее 10 часов в неделю. К надежным мерам профилактики отнесены: контроль родителей за зрительной деятельностью ребенка, ограничение зрительной нагрузки, активное пребывание на открытом воздухе не менее 10–14 часов в неделю, занятия физкультурой и некоторыми видами спорта, домашние тренировки аккомодации, коррекция, компенсирующая периферическую гиперметропию, и/или индуцирующая миопический дефокус, местная медикаментозная терапия. Раннее обнаружение факторов риска и влияние на них прямо или косвенно позволяет предотвратить развитие близорукости или отсрочить ее старт на более поздний возраст, что уменьшает частоту миопии высокой степени, сокращает число осложненных форм близорукости и их тяжесть.

Ключевые слова: миопия у детей, факторы риска, развитие миопии, профилактика миопии, предикторы миопии, рефракционные нарушения, периферическая рефракция.

Миопия как наиболее часто встречающийся вид несоразмерной рефракции чаще бывает приобретенной. Развитие миопии обычно связано с началом школьного обучения, но все чаще ее старт приходится на дошкольный возраст [1, 2]. Частота распространения миопии существенно различается в разных странах. Наиболее часто этот вид рефракции встречается в странах Юго-Восточной Азии, где, по данным некоторых источников, распространенность миопии превышает 90 % [3, 4]. В Европе миопия встречается реже, но все же частота ее в популяции превышает 35 % [5]. В некоторых регионах России 2,4 % детей уже близоруки при поступлении в пер-

вый класс. К пятому классу число близоруких детей увеличивается в 8 раз (!), достигая 19,7 %. К 11-му классу школы распространенность миопии приближается к европейским значениям – 36,8 % [2]. Появился термин «эпидемия миопии» [3, 4]. Программа Всемирной организации здравоохранения «Профилактика слепоты в мире к 2020 году» определяет близорукость как одно из пяти приоритетных заболеваний, при которых требуется активная профилактика устранимой слепоты.

Метаанализ, проведенный Brien Holden Vision Institute, охватывающий 2,1 млн участников, показал, что с 2000 по 2050 г. произойдет значительное

© Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., 2019

Тарутта Елена Петровна – доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики (e-mail: kanc@igb.ru; тел.: 8 (495) 608-42-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8864-4518>).

Проскурина Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики (e-mail: proskourina@mail.ru; тел.: 8 (916) 169-11-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2496-2533>).

Тарасова Наталья Алексеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики (e-mail: kanc@igb.ru; тел.: 8 (495) 608-42-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3164-4306>).

Маркосян Гаяне Айказовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики (e-mail: kanc@igb.ru; тел.: 8 (495) 608-42-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-6396>).

увеличение количества близоруких во всем мире. По прогнозам в 2050 г. число близоруких составит 4,8 млрд человек. Это значит, что 49,8 % населения мира будут близорукими. При этом почти 1 млрд человек будет иметь близорукость высокой степени [6]. Миопия повышает риск развития рано приобретенной катаракты в три раза, разрывов сетчатки в восемь раз, глаукомы в 18 раз [7]. При этом ранний возраст возникновения миопии – самый достоверный фактор формирования в последующем миопии высокой степени [1, 8].

Несмотря на то что современные методы контроля близорукости весьма эффективны в части противодействия миопизации, больше внимания следует уделять выявлению факторов риска возникновения близорукости среди детей дошкольного и младшего школьного возраста и профилактике ее развития, в особенности раннего.

В настоящей статье содержится обобщение имеющихся литературных данных о факторах риска развития миопии и их ранжирование, статья поможет врачам-офтальмологам, педиатрам, семейным врачам, медицинским оптикам-оптометристам в формировании групп риска по миопии, динамическом наблюдении и осуществлении комплекса лечебно-профилактических мер по предупреждению ее развития.

Определению рисков развития миопии в детском возрасте посвящено большое количество работ, особенно зарубежных. Тщательный анализ этих работ позволил выявить наиболее значимые и убедительные факторы риска развития миопии.

Наследственность. Возникновение близорукости у детей, родители и иные родственники которых не имеют близорукости, возможно. Шансы на развитие миопии у таких детей оцениваются как 0,28, шансы увеличиваются до 0,84, если оба родителя близоруки, и возрастают с каждым следующим поколением [9]. Очевидно, что возможно и обратное – у близоруких родителей могут быть неблизорукие дети, но это явление довольно редкое. Простой расчет показывает, что их шансы не более 0,12. Именно наследственный фактор в значительной степени увеличивает вероятность развития миопии. Так, риск развития миопии у ребенка, имеющего одного близорукого родителя, в 2–3 раза выше, чем у детей, родители которых не имеют близорукости. Большинство исследователей подтверждают, что два близоруких родителя увеличивают вероятность развития миопии у ребенка еще в 1,5–2,0 раза [1, 8–10].

Пол. Убедительных данных о роли пола как фактора, увеличивающего риск развития миопии, не найдено.

Этническая принадлежность. Многочисленными исследованиями подтверждено, что среди лиц восточно-азиатского происхождения, в частности китайского, распространенность миопии существенно выше, чем среди европейцев (kaukasian) и иных этнических групп [1, 3–5, 11].

Окружающая среда, образование, урбанизация. Имеется множество убедительных доказательств существования тесной зависимости между генетическими факторами и влиянием окружающей среды [1, 3, 10]. Сравнение рефракции детей Sherpa, проживающих в сельской местности, и тибетских детей, проживающих в Катманду (столице Непала), имеющих общих предков, но при этом значительно контрастирующие образовательные и экологические условия, показало значительно меньшую распространенность миопии среди детей Sherpa (2,9 %) по сравнению с их городскими сверстникам (21,7 %) [12]. Можно утверждать, что высокая распространенность миопии является результатом адаптации к влиянию экологических изменений, росту образования, косвенно связанного с образованием социально-экономического статуса и урбанизации [1, 3, 13]. Последняя, в свою очередь, связана со многими факторами окружающей среды, прямо или косвенно влияющими на частоту распространения миопии. Исследования причин развития миопии у китайских детей показали, что в этом случае преобладают многофакторные и полигенные модели, где генетический вклад остается постоянным, а влияние окружающей среды все более усиливается в течение трех последних поколений [10]. В разных этнических группах, подвергшихся воздействию одинаковых условий окружающей среды, несмотря на значительные генетические различия, уровень близорукости оставался идентичным.

Время, проведенное ребенком на открытом воздухе, продолжительность работы вблизи, гигиена зрения, семья. Работы последних лет подтверждают результаты более ранних исследований, проведенных Э.С. Аветисовым [14]: достаточное пребывание детей на свежем воздухе уменьшает риск развития миопии. Баланс между временем нагрузки на зрительный аппарат вблизи и временем, активно проведенным на свежем воздухе, имеет решающее значение [3, 15]. Так, двенадцатилетние дети, проводящие на открытом воздухе менее 1,6 часа в день и имеющие дополнительную внешкольную нагрузку более 3 часов в день, в 2–3 раза чаще становятся близорукими, чем их сверстники, проводящие на открытом воздухе более 2,8 часа в день и имеющие дополнительную внешкольную нагрузку менее 2 часов в день [16]. Простая мера – проведение перемен на свежем воздухе – более чем в два раза снижает риск развития близорукости у детей в возрасте 7–11 лет: 8,41 % – в группе детей, активно проводящих перемены на открытом воздухе; 17,65 % – в группе детей, в отношении которых не применялось каких-либо специальных программ [17]. Обобщенный показатель – увеличение времени пребывания на свежем воздухе – снижает риск развития миопии в два раза, а также способствует замедлению роста уже имеющейся миопии [18]. Значения от 7 до 14 часов в неделю занятий на открытом воздухе в светлое время суток описываются как

один из надежных факторов, способствующих профилактике развития миопии [19, 20].

Для детей в возрасте 7–9 лет, читающих более двух книг в неделю, риск развития миопии увеличивается в три раза по сравнению с теми, кто читает две книги в неделю или менее [21, 22]. У детей 12–13 лет уменьшение рабочего расстояния при чтении до 29 см и менее увеличивает риск развития миопии в 2,5 раза, а время непрерывного чтения более 30 минут повышает риск развития миопии в 1,5 раза [21]; работа на близком расстоянии более часа в день для детей до 6 лет увеличивает риск развития миопии в 1,26 раза [23]. Однако с учетом иных значимых факторов (таких, как, например, этническая принадлежность) уточняется, что определяющим фактором является интенсивность, а не продолжительность работы на близком расстоянии. Дети с миопией чаще имели родителей с миопией; тратили значительно больше времени на учебу, больше времени на чтение и меньше времени на занятия спортом; набирали более высокие баллы по чтению ITBS и общим языковым субтестам [24]; обучались в частных гимназиях; более двух часов в день смотрели телевизор или играли в компьютерные игры, видеоигры или игры на смартфоне; происходили из семей с более высоким социальным статусом, чем дети с эмметропией [19]. Проведенные нами ранее исследования также выявили большую частоту распространения миопии среди учащихся гимназий, по сравнению с детьми, посещающими «обычные» общеобразовательные школы [2].

Внимание родителей к зрительной деятельности ребенка может существенно снижать риск развития близорукости. Контроль за использованием электронных устройств снижал риск развития миопии более чем в два раза. Значимыми факторами также служили контроль за достаточным временем сна, позой ребенка во время выполнения домашних заданий, прогулками на свежем воздухе. При этом чем раньше родители обращали внимание на эти факторы, тем меньше был риск развития миопии в раннем детском возрасте и тем лучше был рефракционный и функциональный результат у старших детей [13].

Осевая рефракция. Данные обсервационного когортного исследования показывают, что циклоплегический сферэквивалент рефракции сильнее, чем гиперметропия в 0,75 диоптрии (дптр), у детей до 6 лет является самым высоко достоверным прогностическим признаком развития миопии в будущем с вероятностью 95 %. Для шестилетних детей прогностическим признаком развития миопии служит рефракция сильнее гиперметропии в 0,5 дптр, для детей в возрасте 7–8 лет – эмметропия [25]. По другим данным значения гиперметропии менее 0,75 дптр является актуальным фактором риска развития миопии вплоть до 11 лет [8, 11]. Данные рефрактометрии в условиях циклоплегии могут служить достаточным основанием для включения ребенка в группу риска развития миопии.

Осевая длина глаза и сила преломления роговицы. Осевая длина глаза более 23,5 мм связана с высоким риском развития миопии у детей эмметропов в возрасте 6 лет независимо от генетического фона [11]. У детей 10–14 лет фактором риска развития миопии может служить длина переднезадней оси более 24,33 мм [26]. Соотношение между осевой длиной глаза (мм) и радиусом кривизны роговицы (мм) (AL/CR) более 3 может служить более надежным фактором риска развития миопии у детей в возрасте 6–12 лет [27]. При таком расчете более информативна величина радиуса кривизны горизонтального меридиана.

Внеосевые рефракция (периферическая рефракция) и длина глаза. Исходная форма глаза может быть фактором риска развития близорукости. Относительная периферическая гиперметропическая рефракция рассматривается как надежный предиктор миопии – дети, впоследствии ставшие близорукими, имели большую относительную периферическую гиперметропию за 2–5 лет до начала близорукости, чем те, кто остался эмметропом [11, 25]. Исследование контура сетчатки путем определения разницы осевой и внеосевой длины глаза в 20°-ной зоне у 140 детей в возрасте от 7 до 11 лет с интервалом в 30 месяцев выявило значительную корреляцию между развитием миопии и изначально более крутым контуром сетчатки с височной стороны. Более крутой контур сетчатки с височной стороны предполагает относительную периферическую дальнорукость этой половины сетчатки – более слабую рефракцию в височной зоне по сравнению с носовой [28]. Различную степень вовлеченности в процесс развития миопии носовой и височной половин глаза поддерживают результаты измерений внеосевой рефракции при аккомодации. Внеосевая рефракция в 40°-ной зоне сетчатки близорукого глаза при аккомодационной задаче на расстоянии 25 см изменяется слабее, чем у эмметропов, на 1,1 дптр в носовой половине и на 1,7–2,0 дптр в височной. Предполагается, что риск развития миопии возрастает, если во время работы вблизи глаз не меняет кривизну сетчатки [29].

Аккомодация. Сниженный аккомодационный ответ может рассматриваться как самостоятельный предиктор миопии [30–32]. Особое внимание уделяется низкому наклону головы при работе на близком расстоянии [14, 21] и снижению запасов относительной аккомодации (ЗОА): у детей, ставших впоследствии миопами, значения ЗОА были ниже (1,46 дптр), чем у тех, кто остался эмметропом (2,04 дптр) [32].

Псевдомиопия – симптом, который рассматривается в качестве особого предиктора миопии в основном отечественными исследователями. Экспертный совет по аккомодации и рефракции (ЭСАР) дает следующую формулировку. Псевдомиопия – состояние, при котором манифестная рефракция эмметропическая, а циклоплегическая – эмметропи-

ческая или даже гиперметропическая. А.И. Дашевский (1988) полагал, что псевдомиопия всегда предшествует близорукости [33]. Наличие псевдомиопии увеличивает риск развития миопии в 3,03 раза, и у 77,8 % детей с псевдомиопией впоследствии развивается осевая миопия [26].

Гетерофория и соотношение АК/А. Гетерофория более 3 призмных диоптрий (пр. дптр), по видимому, является фактором риска возникновения близорукости у детей, при этом большее значение придается эзофории [32, 34]. Более информативно соотношение аккомодативной конвергенции к аккомодации (АК/А). Увеличение соотношения АК/А может выявляться за четыре года до развития миопии и составляет у детей с высоким риском развития миопии в среднем 7 пр.дптр/дптр. У детей, потенциальных эметропов, это соотношение достоверно меньше и сохраняется на уровне 4 пр.дптр/дптр, что, вероятно, связано с большим отставанием аккомодации у детей-кандидатов в миопы [34]. В более раннем исследовании выявлено, что у детей с величиной соотношения АК/А 5,84 пр.дптр/дптр и более риск развития миопии в течение года повышается в 22,5 раза, а в сочетании с осевой рефракцией +0,75 и сильнее – дополнительно еще в 3,21 раза [35]. Об увеличенных значениях АК/А как о факторе риска развития миопии в течение последующих 1–4 лет упоминается и в других исследованиях.

Внутриглазное давление. Убедительных данных о влиянии внутриглазного давления на развитие близорукости не найдено.

В качестве других факторов риска развития миопии в детском возрасте упоминаются также толщина и преломляющая сила хрусталика [25], величина и тип астигматизма [25, 26], знак сферической аберрации и другие факторы.

Предупреждение или отсрочка развития миопии могут снижать риски развития миопии высокой степени [1, 8]. Известно, что чем позже начало близорукости, тем меньше ее конечная величина [26, 36], а воздействие на миопический процесс с эффективностью 33 % снижает частоту близорукости высокой степени на 73 %, а 50 % эффективности приведет к 90%-ному уменьшению близорукости высокой степени [36].

Очевидно, что борьба с детской миопией должна начинаться с выявления и анализа факторов риска ее развития в дошкольном возрасте и в начальной школе. Некоторые факторы риска развития миопии, такие как наследственность и длина переднезадней оси, не могут быть изменены. Другие, такие как недостаточное время, проведенное на открытом воздухе, значительная длительность и интенсивность зрительной нагрузки вблизи, могут корректироваться. Увеличение времени пребывания

детей на свежем воздухе до 10–14 часов в неделю и более, занятия физкультурой, сокращение внешкольной нагрузки до двух часов в день и менее – весьма эффективная мера профилактики близорукости, особо актуальная для детей с отягощенным семейным анамнезом [16, 17, 19, 20]. Контроль родителей за зрительной деятельностью детей, использованием гаджетов, просмотром телепередач, позой ребенка при работе на близком расстоянии, продолжительностью сна, достаточной продолжительностью отдыха позволяет уменьшить риск развития миопии более чем в два раза [13].

На центральную и периферическую рефракцию, аккомодацию, конвергенцию и их взаимодействие и некоторые другие факторы можно оказывать влияние с помощью перифокальной оптической коррекции, исправляющей относительную периферическую дальность [37], коррекции, компенсирующей недостаточную аккомодацию и индуцирующей в глазу миопический дефокус [38], использования тренировок аккомодации, в том числе предназначенных для этой цели очковых-тренажеров в домашних условиях [39], применения местной медикаментозной терапии: α -адреномиметиков, М-холиноблокаторов и их комбинаций [40].

Выводы. Частота распространения близорукости в популяции нарастает с каждым последующим поколением. Общая тенденция к увеличению числа близоруких людей, в том числе лиц с близорукостью высокой степени, отмечается во всем мире.

К наиболее значимым факторам следует отнести отягощенную наследственность (особенно, если оба родителя близоруки или один из них имеет близорукость высокой степени), псевдомиопию, рефракцию сильнее гиперметропии в 0,75 дптр, увеличение переднезадней оси, высокие значения АК/А. Велико влияние окружающей среды, образования, урбанизации. Существует множество убедительных доказательств существования тесной зависимости между генетическими факторами и влиянием окружающей среды. Особое значение имеют поведенческие факторы: время активного пребывания на открытом воздухе, длительность и интенсивность зрительной нагрузки вблизи.

Раннее обнаружение факторов риска и влияние на них прямо или косвенно позволяет предотвратить развитие близорукости или отсрочить ее старт на более поздний возраст, что приводит к уменьшению частоты миопии высокой степени, сокращает число осложненных форм близорукости и их тяжесть.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error // Clin. Genet. – 2011. – Vol. 79, № 4. – P. 301–320. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01592.x

2. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России / О.В. Проскурина, Е.Ю. Маркова, В.В. Бржеский, Е.Л. Ефимова, М.Н. Ефимова, Н.В. Хватова, Н.Н. Слышалова, А.В. Егорова // *Офтальмология.* – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 348–353. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-3-348-353
3. Foster P.J., Jiang Y. Epidemiology of myopia // *Eye (Lond).* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 202–208. DOI: 10.1038/eye.2013.280
4. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention / I.G. Morgan, A.N. French, R.S. Ashby, X. Guo, X. Ding, M. He, K.A. Rose // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2018. – Vol. 62, № 1. – P. 134–149. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004
5. Prevalence of refractive errors in the European adult population: the Gutenberg Health Study (GHS) / C. Wolfram, R. Höhn, U. Kottler, P. Wild, M. Blettner, J. Bühren, N. Pfeiffer, A. Mirshahi // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98, № 7. – P. 857–861. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304228
6. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 / B.A. Holden, T.R. Fricke, D.A. Wilson, M. Jong, K.S. Naidoo, P. Sankaridurg, T.Y. Wong, T.J. Naduvilath, S. Resnikoff // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol. 123, № 5. – P. 1036–1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
7. Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 134, № 5. – P. 645–660. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)01883-4
8. Early childhood refractive error and parental history of myopia as predictors of myopia / L.A. Jones-Jordan, L.T. Sinnott, R.E. Manny, S.A. Cotter, R.N. Kleinstejn, D.O. Mutti, J.D. Twelker, K. Zadnik [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 115–121. DOI: 10.1167/iovs.08-3210
9. Wu M.M., Edwards M.H. The effect of having myopic parents: an analysis of myopia in three generations // *Optom. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 76, № 6. – P. 387–392.
10. The effect of parental history of myopia on children's eye size / K. Zadnik, W.A. Satariano, D.O. Mutti, R.I. Sholtz, A.J. Adams // *JAMA.* – 1994. – Vol. 271, № 17. – P. 1323–1327.
11. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia / D.O. Mutti, J.R. Hayes, G.L. Mitchell, L.A. Jones, M.L. Moeschberger, S.A. Cotter, R.N. Kleinstejn, R.E. Manny [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48, № 6. – P. 2510–2519. DOI: 10.1167/iovs.06-0562
12. Prevalence of myopia in Sherpa and Tibetan children in Nepal / L.F. Garner, H. Owens, R.F. Kinnear, M.J. Frith // *Optom. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 76, № 5. – P. 282–285.
13. Association between parents' attitudes and behaviors toward children's visual care and myopia risk in school-aged children (meta-anal.) / S. Zhou, L. Yang, B. Lu, H. Wang, T. Xu, D. Du, S. Wu, X. Li, M. Lu // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96, № 52. – P. e9270. DOI: 10.1097/MD.00000000000009270
14. Аветисов Э.С. Близорукость: монография. – М.: Медицина, 1999. – 186 с.
15. What is the relationship between outdoor time and physical activity, sedentary behaviour, and physical fitness in children? A systematic review / C. Gray, R. Gibbons, R. Larouche, E.B. Sandseter, A. Bienenstock, M. Brussoni, G. Chabot, S. Herington [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 6455–6474. DOI: 10.3390/ijerph120606455
16. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children / K.A. Rose, I.G. Morgan, J. Ip, A. Kifley, S. Huynh, W. Smith, P. Mitchell // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115, № 8. – P. 1279–1285. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.12.019
17. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children / P.C. Wu, C.L. Tsai, H.L. Wu, Y.H. Yang, H.K. Kuo // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120, № 5. – P. 1080–1085. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.11.009
18. Deng L., Pang Y. Effect of outdoor activities in myopia control: meta-analysis of clinical studies // *Optom. Vis. Sci.* – 2019. – Vol. 96, № 4. – P. 276–282. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001357
19. Prevalence of myopia and its risk factors in urban school children in Delhi: the North India Myopia Study (NIM Study) / R. Saxena, P. Vashist, R. Tandon, R.M. Pandey, A. Bhardawaj, V. Menon, K. Mani // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0117349. DOI: 10.1371/journal.pone.0117349
20. Myopia, lifestyle, and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney / K.A. Rose, I.G. Morgan, W. Smith, G. Burlutsky, P. Mitchell, S.M. Saw // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 126, № 4. – P. 527–530. DOI: 10.1001/archophth.126.4.527
21. Huang H.M., Chang D.S.T., Wu P.C. The Association between near work activities and myopia in children – a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. e0140419. DOI: 10.1371/journal.pone.0140419
22. Nearwork in early-onset myopia / S.M. Saw, W.H. Chua, C.Y. Hong, H.M. Wu, W.Y. Chan, K.S. Chia, R.A. Stone, D. Tan // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43, № 2. – P. 332–339.
23. A nationwide study of myopia in taiwanese school children: family, activity, and school-related factors / V. Holton, J.E. Hinterlong, C.Y. Tsai, J.C. Tsai, J.S. Wu, Y.M. Liou // *J. Sch. Nurs.* – 2019. – Vol. 13. – P. 1059840519850619. DOI: 10.1177/1059840519850619
24. Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error / D.O. Mutti, G.L. Mitchell, M.L. Moeschberger, L.A. Jones, K. Zadnik // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43, № 12. – P. 3633–3640.
25. Prediction of juvenile-onset myopia / K. Zadnik, L.T. Sinnott, S.A. Cotter, L.A. Jones-Jordan, R.N. Kleinstejn, R.E. Manny, J.D. Twelker, D.O. Mutti [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 133, № 6. – P. 683–689. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0471
26. Онуфрийчук О.Н., Розенблюм Ю.З. Закономерности рефрактогенеза и критерии прогнозирования школьной миопии // *Вестник офтальмологии.* – 2007. – № 6. – С. 22–24.
27. Axial length/corneal radius ratio: association with refractive state and role on myopia detection combined with visual acuity in Chinese schoolchildren / X. He, H. Zou, L. Lu, R. Zhao, H. Zhao, Q. Li, J. Zhu // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0111766. DOI: 10.1371/journal.pone.0111766
28. Schmid G.F. Association between retinal steepness and central myopic shift in children // *Opt. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 88, № 6. – P. 684–690. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182152646
29. Lundström L., Mira-Agudelo A., Artal P. Peripheral optical errors and their change with accommodation differ between emmetropic and myopic eyes // *Journal of vision.* – 2009. – Vol. 9, № 6. – P. 1–11. DOI: 10.1167/9.6.17

30. Accommodative lag before and after the onset of myopia / D.O. Mutti, G.L. Mitchell, J.R. Hayes, L.A. Jones, M.L. Moeschberger, S.A. Cotter, R.N. Kleinstejn, R.E. Manny [et al.] // Invest. Ophthalmol Vis Sci. – 2006. – Vol. 47. – P. 837–846. DOI: 10.1167/iovs.05-0888
31. Charman W.N. Near vision, lags of accommodation and myopia // Ophthalmic Physiol. Opt. – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 126–133.
32. Goss D.A., Jackson T.W. Clinical findings before the onset of myopia in youth: 2. Zone of clear single binocular vision // Optom. Vis. Sci. – 1996. – Vol. 73, № 4. – P. 263–268.
33. Дашевский А.И. Развитие псевдомиопии и миопии и их профилактика // Вестник офтальмологии. – 1988. – № 3. – С. 132–136.
34. Sreenivasan V., Irving E.L., Bobier W.R. Effect of heterophoria type and myopia on accommodative and vergence responses during sustained near activity in children // Vision Research. – 2012. – Vol. 57. – P. 9–17. DOI: 10.1016/j.visres.2012.01.011
35. The response AC/A ratio before and after the onset of myopia / D.O. Mutti, G.L. Mitchell, L.A. Jones-Jordan, S.A. Cotter, R.N. Kleinstejn, R.E. Manny, J.D. Twelker, K. Zadnik [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2017. – Vol. 58, № 3. – P. 1594–1602. DOI: 10.1167/iovs.16-19093
36. Brennan N.A. Predicted reduction in high myopia for various degrees of myopia control // Cont. Lens. Anterior. Eye. – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 14–15. DOI: 10.1016/j.clae.2012.08.046
37. Ибатуллин Р.А. Проскурина О.В., Тарутта Е.П. Многофакторные механизмы терапевтического воздействия перифокальных очков (Perifocal-M) на прогрессирование миопии у детей // Офтальмология. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 433–438. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-433-438
38. Филинова О.Б. Динамика рефракции и мышечного баланса у детей на фоне постоянной слабомииопической дефокусировки в бинокулярном и монокулярном альтернирующем формате // Российская педиатрическая офтальмология. – 2009. – № 1. – С. 31–33.
39. Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Тарутта Е.П. Применение асферических очков-тренажеров с динамическим изменением рефракции в горизонтальном меридиане в комплексном лечении нарушений аккомодации у детей // Современная оптометрия. – 2018. – Т. 118, № 8. – С. 25–29.
40. Воронцова Т.Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 18–21. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21

Анализ факторов риска развития близорукости в дошкольном и раннем школьном возрасте / Е.П. Тарутта, О.В. Проскурина, Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 26–33. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.03

UDC 617.753.2

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.03.eng



ANALYSIS OF RISK FACTORS THAT CAUSE MYOPIA IN PRE-SCHOOL CHILDREN AND PRIMARY SCHOOL STUDENTS

E.P. Tarutta, O.V. Proskurina, N.A. Tarasova, G.A. Markosyan

Helmholtz's National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya Str., Moscow, 105062, Russian Federation

The article summarizes literature data on significant risk factors that cause myopia in children; it also dwells on an algorithm that can be applied by ophthalmologists, pediatricians, family doctors, and medical optometrists to determine risk groups as per myopia, to accomplish dynamic observation, and to implement medical and prophylaxis activities aimed at its prevention. A hereditary factor in myopia development is considered to be the most significant one. There are also several other significant factors such as refraction being greater than +0.75 diopter at an age 6-10; an anterior-posterior axis of the eye being longer than 23.5 mm; pseudo-myopia; relative accommodation resources being lower than 1.0 diopter; axial length over cornea radius ratio (AL/CR) being higher than 3; accommodative convergence over accommodation ratio (AC/A) being higher than 4 pr.diopter / diopter; relative peripheral hypermetropia and off-axis refraction asymmetry when the nasal side of the eye is higher than the temporal one. We paid special attention to influences exerted by the environment and urbanization. High educational and social status of a family results in elevated risks of myopia. We also spotted out several risk factors that could be eliminated; they were hypodynamia under great visual loads and a period of time spent outdoors being shorter than 10 hours a week. Reliable preventive measures include parents' control over visual activities of a child; imposing limits on visual loads; outdoor activities for not less than 10-14 hours a week; physical exercises and doing some sports; home training to improve accommodation; correction aimed at compensating peripheral hypermetropia and

/or inducing myopic defocus; local medical treatment. Early detection of risk factors and direct or indirect influence on them allow preventing myopia or postponing its development for an older age; it results in lower frequency of significant myopia and reduces a number of complicated and severe myopia cases.

Key words: myopia in children, risk factors, myopia development, myopia prevention, myopia predictors, refraction disorders, peripheral refraction.

References

1. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin. Genet*, 2011, vol. 79, no. 4, pp. 301–320. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01592.x
2. Proskurina O.V., Markova E.Y., Brzheskij V.V., Efimova E.L., Efimova M.N., Chvatova N.N., Slychalova N.N., Egorova A.V. Prevalence of Myopia in Schoolchildren in Some Regions of Russia. *The Ophthalmology in Russia*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 348–353 (in Russian). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-3-348-353
3. Foster P.J., Jiang Y. Epidemiology of myopia. *Eye (Lond)*, 2014, vol. 28, no. 2, pp. 202–208. DOI: 10.1038/eye.2013.280
4. Morgan I.G., French A.N., Ashby R.S., Guo X., Ding X., He M., Rose K.A. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog. Retin. Eye Res*, 2018, vol. 62, no. 1, pp. 134–149. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004
5. Wolfram C., Höhn R., Kottler U., Wild P., Blettner M., Bühren J., Pfeiffer N., Mirshahi A. Prevalence of refractive errors in the European adult population: the Gutenberg Health Study (GHS). *Br. J. Ophthalmol*, 2014, vol. 98, no. 7, pp. 857–861. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304228
6. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., Jong M., Naidoo K.S., Sankaridurg P., Wong T.Y., Naduvilath T.J., Resnikoff S. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016, vol. 123, no. 5, pp. 1036–1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
7. Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? *Am. J. Ophthalmol*, 2002, vol. 134, no. 5, pp. 645–660. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)01883-4
8. Jones-Jordan L.A., Sinnott L.T., Manny R.E., Cotter S.A., Kleinstein R.N., Mutti D.O., Twelker J.D., Zadnik K. [et al.]. Early childhood refractive error and parental history of myopia as predictors of myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 2010, vol. 51, no. 1, pp. 115–121. DOI: 10.1167/iovs.08-3210
9. Wu M.M., Edwards M.H. The effect of having myopic parents: an analysis of myopia in three generations. *Optom. Vis. Sci*, 1999, vol. 76, no. 6, pp. 387–392.
10. Zadnik K., Satariano W.A., Mutti D.O., Sholtz R.I., Adams A.J. The effect of parental history of myopia on children's eye size. *JAMA*, 1994, vol. 271, no. 17, pp. 1323–1327.
11. Mutti D.O., Hayes J.R., Mitchell G.L., Jones L.A., Moeschberger M.L., Cotter S.A., Kleinstein R.N., Manny R.E., Twelker J.D., Zadnik K. [et al.]. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 2007, vol. 48, no. 6, pp. 2510–2519. DOI: 10.1167/iovs.06-0562
12. Garner L.F., Owens H., Kinnear R.F., Frith M.J. Prevalence of myopia in Sherpa and Tibetan children in Nepal. *Optom. Vis. Sci*, 1999, vol. 76, no. 5, pp. 282–285.
13. Zhou S., Yang L., Lu B., Wang H., Xu T., Du D., Wu S., Li X., Lu M. Association between parents' attitudes and behaviors toward children's visual care and myopia risk in school-aged children (meta-analysis). *Medicine*, 2017, vol. 96, no. 52, pp. e9270. DOI: 10.1097/MD.00000000000009270
14. Avetisov E.S. Blizorukost': monografiya [Myopia: a monograph]. Moscow, Meditsina Publ., 1999, 186 p. (in Russian).
15. Gray C., Gibbons R., Larouche R., Sandseter E.B., Bienenstock A., Brussoni M., Chabot G., Herrington S. [et al.]. What is the relationship between outdoor time and physical activity, sedentary behaviour, and physical fitness in children? A systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2015, vol. 12, no. 6, pp. 6455–6474. DOI: 10.3390/ijerph120606455
16. Rose K.A., Morgan I.G., Ip J., Kifley A., Huynh S., Smith W., Mitchell P. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*, 2008, vol. 115, no. 8, pp. 1279–1285. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.12.019
17. Wu P.C., Tsai C.L., Wu H.L., Yang Y.H., Kuo H.K. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children. *Ophthalmology*, 2013, vol. 120, no. 5, pp. 1080–1085. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.11.009
18. Deng L., Pang Y. Effect of outdoor activities in myopia control: meta-analysis of clinical studies. *Optom. Vis. Sci*, 2019, vol. 96, no. 4, pp. 276–282. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001357

© Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Markosyan G.A., 2019

Elena P. Tarutta – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Refraction Pathologies, Binocular Eyesight, and Ophthalmologic Ergonomics (e-mail: kanc@igb.ru; tel.: +7 (495) 608-42-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8864-4518>).

Ol'ga V. Proskurina – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Department for Refraction Pathologies, Binocular Eyesight, and Ophthalmologic Ergonomics (e-mail: proskourina@mail.ru; tel.: +7 (916) 169-11-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2496-2533>).

Natalya A. Tarasova – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department for Refraction Pathologies, Binocular Eyesight, and Ophthalmologic Ergonomics (e-mail: kanc@igb.ru; tel.: +7 (495) 608-42-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3164-4306>).

Gayane A. Markosyan – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Department for Refraction Pathologies, Binocular Eyesight, and Ophthalmologic Ergonomics (e-mail: kanc@igb.ru; tel.: +7 (495) 608-42-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-6396>).

19. Saxena R., Vashist P., Tandon R., Pandey R.M., Bhardawaj A., Menon V., Mani K. Prevalence of myopia and its risk factors in urban school children in Delhi: the North India Myopia Study (NIM Study). *PLoS One*, 2015, vol.10, no. 2, pp. e0117349. DOI: 10.1371/journal.pone.0117349
20. Rose K.A., Morgan I.G., Smith W., Burlutsky G., Mitchell P., Saw S.M. Myopia lifestyle and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney. *Arch. Ophthalmol.*, 2008, vol. 126, no. 4, pp. 527–530. DOI: 10.1001/archophth.126.4.527
21. Huang H.M., Chang D.S.T., Wu P.C. The Association between near work activities and myopia in children – a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 10, pp. e0140419. DOI: 10.1371/journal.pone.0140419
22. Saw S.M., Chua W.H., Hong C.Y., Wu H.M., Chan W.Y., Chia K.S., Stone R.A., Tan D. Nearwork in early-onset myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002, vol. 43, no. 2, pp.332–339.
23. Holton V., Hinterlong J.E., Tsai C.Y., Tsai J.C., Wu J.S., Liou Y.M. A nationwide study of myopia in taiwanese school children: family, activity, and school-related factors. *J. Sch. Nurs.*, 2019, vol. 13, p. 1059840519850619. DOI: 10.1177/1059840519850619
24. Mutti D.O., Mitchell G.L., Moeschberger M.L., Jones L.A., Zadnik K. Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002, vol. 43, no. 12, pp. 3633–3640.
25. Zadnik K., Sinnott L.T., Cotter S.A., Jones-Jordan L.A., Kleinstein R.N., Manny R.E., Twelker J.D., Mutti D.O. [et al.]. Prediction of juvenile-onset myopia. *JAMA Ophthalmol.*, 2015, vol. 133, no. 6, pp. 683–689. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0471
26. Onufriychuk O.N., Rozenblum Yu.Z. Regularities of the refractive genesis of school myopathy and criteria for its prediction. *Vestnik oftal'mologii*, 2007, no. 6, pp. 22–24.
27. He X., Zou H., Lu L., Zhao R., Zhao H., Li Q., Zhu J. Axial length/corneal radius ratio: association with refractive state and role on myopia detection combined with visual acuity in Chinese schoolchildren. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 2, pp. e0111766. DOI: 10.1371/journal.pone.0111766
28. Schmid G.F. Association between retinal steepness and central myopic shift in children. *Opt. Vis. Sci.*, 2011, vol. 88, no. 6, pp. 684–690. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182152646
29. Lundström L., Mira-Agudelo A., Artal P. Peripheral optical errors and their change with accommodation differ between emmetropic and myopic eyes. *Journal of vision*, 2009, vol. 9, no. 6, pp. 1–11. DOI: 10.1167/9.6.17
30. Mutti D.O., Mitchell G.L., Hayes J.R., Jones L.A., Moeschberger M.L., Cotter S.A., Kleinstein R.N., Manny R.E. [et al.]. Accommodative lag before and after the onset of myopia. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*, 2006, vol. 47, pp. 837–846. DOI: 10.1167/iavs.05-0888
31. Charman W.N. Near vision, lags of accommodation and myopia. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, 1999, vol. 19, no. 2, pp. 126–133.
32. Goss D.A., Jackson T.W. Clinical findings before the onset of myopia in youth: 2. Zone of clear single binocular vision. *Optom. Vis. Sci.*, 1996, vol. 73, no. 4, pp. 263–268.
33. Dashevskii A.I. Razvitie psevdomiopii i miopii i ikh profilaktika [Myopia and pseudo-myopia: development and prevention]. *Vestnik oftal'mologii*, 1988, no. 3, pp. 132–136 (in Russian).
34. Sreenivasan V., Irving E.L., Bobier W.R. Effect of heterophoria type and myopia on accommodative and vergence responses during sustained near activity in children. *Vision Research*, 2012, vol. 57, pp. 9–17. DOI: 10.1016/j.visres.2012.01.011
35. Mutti D.O., Mitchell G.L., Jones-Jordan L.A., Cotter S.A., Kleinstein R.N., Manny R.E., Twelker J.D., Zadnik K. [et al.]. The response AC/A ratio before and after the onset of myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2017, vol. 58, no. 3, pp. 1594–1602. DOI: 10.1167/iavs.16-19093
36. Brennan N.A. Predicted reduction in high myopia for various degrees of myopia control. *Cont. Lens Anterior Eye*, 2012, vol. 35, no. 1, pp. 14–15. DOI: 10.1016/j.clae.2012.08.046
37. Ibatulin R.A., Proskurina O.V., Tarutta E.P. Multi-Factoral Mechanisms of Therapeutic Effect of Perifocal Spectacles (Perifocal-M) on Progressive Myopia in Children. *Oftal'mologiya*, 2018, vol. 15, no. 44, pp. 433–438 (in Russian). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-433-438
38. Filinova O.B. Dynamics of refraction and muscular balance in children on the background of permanent mild-myopic defocusing in binocular and monocular alternating format. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*, 2009, no. 1, pp. 31–33 (in Russian).
39. Proskurina O.V., Tarasova N.A., Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Tarutta E.P. Accommodation disorders often precede the development and progression of myopia in children. *Modern optometry*, 2018, vol. 118, no. 8, pp. 25–29 (in Russian).
40. Vorontsova T.N. Results of medication therapy of habitually excessive tension of accommodation in children and higher-school students. *Rossiiskii Oftal'mologicheskii Zhurnal*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 18–21 (in Russian). DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21

Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Markosyan G.A. Analysis of risk factors that cause myopia in pre-school children and primary school students. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 26–33. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.03.eng

Получена: 12.07.2019

Принята: 08.08.2019

Опубликована: 30.09.2019



СОДЕРЖАНИЕ НАНО- И МИКРОЧАСТИЦ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ГАЛЬВАНИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.С. Голохваст¹, К.Ю. Кириченко¹, П.Ф. Кику¹, Н.В. Ефимова², М.Ф. Савченков³, И.А. Вахнюк¹, Д.Ю. Косьянов¹, С.А. Медведев⁴, В.П. Сопарев⁵, В.А. Дрозд¹

¹Дальневосточный федеральный университет, Россия, 690091, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

²Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Россия, 665827, г. Ангарск, ул. 12 А микрорайон, 3а

³Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 665003, г. Иркутск, Красного восстания, 2

⁴Акционерное общество «Изумруд», Россия, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 65

⁵Публичное акционерное общество «Дальприбор», Россия, 690105, г. Владивосток, ул. Бородинская, 46/50

Электрохимические процессы по нанесению защитных покрытий современного гальванического производства широко применяются в различных отраслях промышленности. Использование в гальваническом производстве химически активных растворов и тяжелых металлов позволяет отнести его к категории опасных. Цель работы – комплексное исследование морфометрических параметров нано- и микрочастиц, содержащихся в воздухе рабочей зоны предприятий, использующих гальванические ванны и электрохимические процессы.

Для комплексного изучения гранулометрического состава и концентрации гальванического аэрозоля (ГА) в воздухе рабочей зоны мы применили комбинированный метод, включающий:

1) измерение количественного состава взвешенных частиц (мг/м³) согласно ISO 21501-4 для определения концентрации частиц PM_{0,3}, PM_{0,5}, PM₁, PM_{2,5}, PM₅, PM₁₀ с помощью портативного лазерного счетчика;

2) измерение массовой концентрации взвешенных частиц PM₁₀ согласно европейскому стандарту определения взвешенных веществ EN 12341: 2014;

3) измерение гранулометрического состава взвешенных частиц методом осаждения с помощью лазерной гранулометрии.

В воздухе рабочей зоны гальванического цеха количество частиц фракции PM_{0,3} более чем в 10 000 раз превышает количество частиц фракции PM₁₀. Максимальное количество частиц зафиксировано вблизи ванны никелирования. Массовая концентрация фракции взвешенных частиц PM₁₀ составила 0,04 ± 0,0001 мг/м³. В большинстве исследованных точек содержание частиц размерностью выше 700 мкм составляло 30–90 % и только на линии закалки алюминия чаще встречались частицы с размером менее 10 мкм.

Качество воздуха рабочей зоны гальванического производства не обеспечивает в полной мере безопасность условий труда, так как преобладание ультратонких фракций в составе промышленного аэрозоля может оказывать так называемое «подпороговое действие», вызывая бронхолегочные заболевания.

Ключевые слова: рабочая зона, гальваническое производство, условия труда, качество воздуха, промышленные аэрозоли, нано- и микрочастицы.

© Голохваст К.С., Кириченко К.Ю., Кику П.Ф., Ефимова Н.В., Савченков М.Ф., Вахнюк И.А., Косьянов Д.Ю., Медведев С.А., Сопарев В.П., Дрозд В.А., 2019

Голохваст Кирилл Сергеевич – доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности в техносфере (e-mail: droopy@mail.ru; тел.: 8 (924) 126-13-13; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-2281>).

Кириченко Константин Юрьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-образовательного центра нанотехнологии (e-mail: Kirichenko2012@gmail.com; тел.: 8 (950) 285-76-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2715-3758>).

Кику Павел Федорович – доктор медицинских наук, кандидат технических наук, профессор, директор Департамента общественного здоровья и профилактической медицины (e-mail: lme@list.ru; тел.: 8 (902) 555-48-91; ORCID: <https://orcid.org/my-orcid/0000-0003-3536-8617>).

Ефимова Наталья Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований (e-mail: medecolab@inbox.ru; тел.: 8 (914) 892-19-47; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>).

Савченков Михаил Федосович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, профессор кафедры общей гигиены (e-mail: smf36@mail.ru; тел.: 8 (395) 224-38-43; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1246-8327>).

Вахнюк Игорь Анатольевич – аспирант (e-mail: vahnu86@mail.ru; тел.: 8 (904) 628-10-88).

Косьянов Денис Юрьевич – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории электронной структуры и квантово-химического моделирования кафедры общей и экспериментальной физики (e-mail: kosianov.diu@dvfu.ru; тел.: 8 (984) 156-64-80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-3334>).

Медведев Станислав Алексеевич – заместитель директора по безопасности (e-mail: Medvedev-Stanislav-79@mail.ru; тел.: 8 (908) 448-85-35).

Сопарев Виктор Павлович – заместитель главного технолога (e-mail: soparev@mail.ru; тел.: 8 (914) 795-98-70).

Дрозд Владимир Александрович – инженер по радиационной безопасности научно-образовательного центра нанотехнологии (e-mail: v_drozd@mail.ru; тел.: 8 (924) 733-12-75).

Электрохимические процессы по нанесению защитных покрытий современного гальванического производства задействованы в различных отраслях промышленности, в том числе на предприятиях оборонного сектора и космонавтики. В видах работы с химически активными растворами и тяжелыми металлами гальваническое производство относят к категории опасных производств. По данным Росстата ежегодно фиксируется рост удельного веса работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда [1, 2]. Известно, что проникновение вредных веществ в организм работника гальванического производства происходит не только через дыхательные пути, но и через кожу, уши, глаза и другие незащищенные участки тела [3]. Постоянное воздействие негативных факторов гальванического производства приводит к возникновению профессиональных заболеваний, в основном заболеваний органов дыхания и верхних дыхательных путей, системы кровообращения, опорно-двигательной системы при стаже работы от 10 до 15 лет. Формирование в воздушной среде взвесей, насыщенных нано- и микрочастицами тяжелых металлов, как неотъемлемый атрибут, сопутствующий электрохимическим процессам, является важным фактором в вопросе обеспечения здравоохранения сотрудников. Для снижения количества заболеваний и риска смертельных случаев требуется внедрение эффективных мер профилактики и средств защиты работников вредных производств и сотрудников смежных специальностей. Решение данной задачи возможно лишь после оценки морфометрических параметров нано- и микрочастиц, характеристик частиц промышленного аэрозоля, сформированного в цехе гальванического производства.

Несмотря на то что нано- и микроразмерные атмосферные взвеси фиксируются на значительной удаленности от производственных зданий [4–6] и оказывают значительное влияние на процессы формирования климата в промышленных центрах [7], а доля техногенных частиц достигает 45 % от общего числа аэрозольных частиц [8], изучению загрязнения воздуха рабочей зоны гальванического производства и на прилегающей территории нано- и микроразмерными взвесями уделяется недостаточное внимание. Несвоевременная оценка значимости и опасности нанотехнологического загрязнения может привести к риску для здоровья населения и снизить социально-экономическую привлекательность территорий [9]. Условия труда играют ключевую роль для здоровья населения в целом, а в профессиональном аспекте – для сварщиков в особенности. Микроклимат на рабочем месте имеет решающее значение, за сутки человек потребляет 15 кг воздуха. Неудовлетворительные параметры микроклимата являются причиной возникновения профессиональных заболеваний. Частицы размером до 10 мкм

представляют наибольшую опасность для здоровья человека, являясь причиной возникновения респираторных заболеваний [10–12].

Ранее нами были обнаружены нано- и микрочастицы в пределах санитарно-защитных зон предприятий, имеющих в своем производстве гальванические цеха [5]. В частности, хочется отметить фракцию взвешенных частиц Fe и Cr с диаметром 10–120 нм в долях, доходивших до 76 %, однако нам не удалось прояснить источник и механизм их образования.

До настоящего времени сохраняются проблемы, связанные с поступлением наночастиц в воздух рабочей зоны. В частности, не разработаны критерии, по которым оценивается экспозиция наночастицами; в связи с многокомпонентным химическим составом взвешенных частиц недостаточно информации по потенциальным токсикологическим эффектам от их воздействия, что значительно затрудняет обоснование гигиенических нормативов.

Цель данной работы – провести комплексный анализ содержания нано- и микрочастиц в воздухе рабочей зоны как фактора риска здоровью работающих на предприятиях, использующих гальванические ванны и электрохимические процессы.

Материалы и методы. Исследования проведены в гальваническом цехе, где основными видами технологических процессов являются осветление и травление алюминия; сернокислотное анодирование; химическое и электрообезжиривание алюминия; снятие травильного шлама; травление цветных металлов; хромирование и никелирование. Для комплексного изучения гранулометрического состава и концентрации гальванического аэрозоля (ГА) в воздухе рабочей зоны использован комбинированный метод, включающий:

1) измерение количественного состава взвешенных частиц ($\text{мг}/\text{м}^3$) согласно ISO 21501-4 для определения концентрации частиц $\text{PM}_{0,3}$, $\text{PM}_{0,5}$, PM_1 , PM_3 , PM_5 , PM_{10} с помощью портативного лазерного счетчика;

2) измерение массовой концентрации взвешенных частиц PM_{10} согласно европейскому стандарту определения взвешенных веществ EN 12341:2014;

3) измерение гранулометрического состава взвешенных частиц методом осаждения с помощью лазерной гранулометрии.

1. Измерение количественного состава взвешенных частиц. Для количественного анализа и установления концентрации частиц в воздухе рабочей зоны использовался ручной лазерный счетчик частиц AeroTrak Handheld Particle Counter 9306 (США). Данная модель 9306 соответствует всем требованиям, изложенным в ISO 21501-4. Время отбора пробы в каждой точке составляло одну минуту. Объем пропускаемого воздуха составлял 2,83 л/мин, что соответствует рекомендованным режимам работы прибора. Высота отбора проб составляла 1,5 м и соответствовала высоте уровня дыхания человека,

пробы отбирались непосредственно над открытым зеркалом электролита гальванических ванн. Всего в ходе серии экспериментов было изучено 11 гальванических ванн с технологическими процессами трех производственных линий: линии подготовки алюминия, линии подготовки цветных металлов и линии нанесения защитных покрытий. Перечень точек отбора проб и состав используемых электролитов представлен в табл. 1.

В ходе серии экспериментов было проведено по пять измерений для каждого типа гальванической ванны ($n = 60$).

2. Измерение массовой концентрации взвешенных частиц. Для определения концентрации частиц аэрозоля ($\text{мг}/\text{м}^3$) в воздухе рабочей зоны цеха гальванического производства произведена серия отбора проб вблизи стационарных ванн. Был выбран гравиметрический метод измерения концентрации частиц ГА, с использованием пробоотборника аспираторного типа LVS 3.1 (Ingeniero Nobert Derenda, Германия). Данный пробоотборник оснащен насадкой для отбора частиц фракции PM_{10} и фильтрами на основе нейлона, тип Nylon 66 Membranes без связующих, с диаметром рабочей поверхности 47 мм (SUPERLCO USA). Пропускная способность фильтров составляет 0,45 мкм. Тем самым исследуемый диапазон взвешенных частиц находится от 0,45 мкм до 10 мкм. Верхний предел фракции частиц – 10,0 мкм (PM_{10}) был выбран, поскольку выделение фракции PM_{10} отражает современную тенденцию в области контроля взвешенных в атмосферном воздухе веществ [13–16].

Перед процедурой отбора проб фильтры предварительно высушивались в термостате ТС-1/20 (Россия) в течение 24 часов при температуре 40 °С, затем каждый фильтр был взвешен пятикратно, с определением среднеарифметического значения, на электронных весах Sartorius (Германия). Всего были сняты показания в пяти точках, удаленных на рас-

стояние от 1 до 5 м от стационарных ванн никелирования как источников излучения наиболее токсичных для человека частиц. Высота установки насадки пробоотборника соответствовала уровню дыхания человека – 1,5 м. В ходе серии экспериментов было получено по 10 измерений для каждого типа гальванической ванны ($n = 50$).

3. Измерение качественного состава взвешенных частиц методом осаждения. Для гранулометрического анализа состава частиц в воздухе рабочей зоны пробы отбирались следующим образом: во время производства работ в цехе в плоскости пола расставлялись стерильные пластиковые контейнеры объемом 2,7 литра каждый, заполненные дистиллированной водой (при этом способе водоподготовки в воде отсутствуют частицы взвеси), полученной на установке ДЭ-4-02-ЭМО (ЗАО «Электромедоборудование», г. Санкт-Петербург, Россия). Частицы оседали в открытые контейнеры. Этот способ выбран потому, что иными методами отбора невозможно собрать весь спектр нано- и микро-частиц (диаметр пор всех используемых фильтров имеет минимальный размер 430 нм, поэтому более мелкие частицы свободно пролетают через них). Перед проведением эксперимента емкости тщательно промывались: один раз проточной водой, два раза дистиллированной, далее емкости заполнялись на 1/3 от общего объема дистиллированной водой в объеме – 600–800 мл. Для каждой пробы фиксировались название стационарной ванны, дата и время.

Время эксперимента равнялось продолжительности рабочей смены в цеху – 8 часов. Емкости были расставлены возле работающих стационарных ванн и открывались в 8.00 с началом рабочего дня. По окончании рабочей смены в 17.00 часов емкости плотно закрывались, маркировались и транспортировались в лабораторию для проведения дальнейших исследований.

Таблица 1

Виды технологических процессов в гальваническом цехе

Вид технологического процесса	Состав электролита	Линия подготовки
Фон (управление предприятия)	–	–
Осветление алюминия	HNO_3	Алюминия
Травление алюминия	NaOH	Алюминия
Сернокислотное анодирование	H_2SO_4	Алюминия
Обезжиривание алюминия	Na_2CO_3 ; Na_3PO_4	Алюминия
Химическое обезжиривание	Лабомид 203	Цветных металлов
Электрообезжиривание	Na_2CO_3 ; Na_3PO_4	Цветных металлов
Снятие травильного шлама	Cr_2O_3 ; H_2SO_4 ; NaCl	Цветных металлов
Травление цвет металлов	HNO_3 ; H_2SO_4 ; HCl	Цветных металлов
Хромирование	H_2CrO_4 ; H_2SO_4	Цветных металлов
Никелирование	NiSO_4 ; MgSO_4 ; Na_2SO_4 ; NaCl ; H_3BO_3	Цветных металлов
Химическое никелирование	NiSO_4 ; MgSO_4 ; Na_2SO_4 ; NaCl ; H_3BO_3	Цветных металлов

Количественный фракционный состав частиц промышленного аэрозоля в гальваническом цехе, ед./100 см³

Точка отбора	PM _{0,3}	PM _{0,5}	PM ₁	PM ₃	PM ₅	PM ₁₀
Фон (управление предприятия)	159 643	29 317	2318	196	74	10
Освещение алюминия	19 247 204	3126 713	269 112	42 071	18 171	2282
Травление алюминия	18 774 926	2858 021	234 399	34 086	13 895	1711
Сернокислотное анодирование	18 758 289	3134 410	286 763	48 169	20 977	2938
Обезжиривание алюминия	28 703 393	6005 978	338 080	35 892	14 768	1766
Химическое обезжиривание	16 610 093	4995 215	1119 675	459 242	273 288	44 287
Электрообезжиривание	23 821 193	4836 159	290 667	36 512	15 388	2186
Снятие травильного шлама	19 961 226	3427 211	250 587	33 378	13 710	1666
Травление цвет металлов	20 526 593	3053 826	237 555	30 997	12 420	1600
Хромирование	10 932 963	1671 387	181 983	24 534	9946	1150
Никелирование	20 245 996	3689 208	337 626	33 953	12 332	1180
Химическое никелирование	31 279 133	10 266 759	715 403	22 772	6628	406

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica 10.0 с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по *t*-критерию Стьюдента с учетом характеристики распределения величин.

Результаты и их обсуждение. При изучении количественного состава взвешенных частиц выявлено абсолютное преобладание частиц мельчайшей фракции (табл. 2).

Количество частиц фракции PM_{0,3} (менее 0,3 мкм) более чем в 10 000 раз превышает количество частиц фракции PM₁₀. Максимальное количество частиц зафиксировано вблизи ванны никелирования. Это стационарная ванна с температурой обработки 15–25 °С для электрохимической обработки металлов с системами вентиляции и нагрева от источника постоянного тока. Так как пробы отбирались непосредственно над содержимым стационарных гальванических ванн, то полученные результаты свидетельствуют о малой размерности первичных частиц промышленных аэрозолей, сформированных в момент протекания электрохимических процессов. В основном первичные частицы имеют параметры менее 0,3 мкм.

Измерения концентрации взвешенных частиц размерностью менее 10 мкм на расстояниях 1–3 м от стационарных ванн химического никелирования и линии подготовки алюминия показали, что концентрация частиц колеблется в диапазоне от 0,0417 ± ± 0,0001 до 0,0438 ± 0,0002 мг/м³ и мало меняется на исследованном удалении.

В настоящее время как в Российской Федерации, так и в мировой практике не существует нормативов по оценке содержания нано- и микрочастиц в воздухе рабочей зоны гальванического производства. Вместе с тем проведенные исследования [1, 4, 5, 17] показывают, что в воздухе гальванических цехов присутствуют частицы различной размерности. По материалам количественного анализа нами в воздухе рабочей зоны гальванического производства выявлено абсолютное преобладание частиц фракции менее 10 мкм, среди которых чаще всего фиксируются

ультратонкие частицы, соответствующие классу PM_{0,3}. Мельчайшие частицы тяжелых металлов промышленных аэрозолей способны проникать глубоко в органы дыхания человека и далее распространяться по организму [12], являясь причиной развития хронических заболеваний респираторного тракта и общего снижения работоспособности.

В связи с отсутствием данных об элементном составе смеси ГА в гальваническом производстве провести гигиеническую оценку полученных на этом этапе результатов не представляется возможным. Отметим, что нормативы допустимого содержания наночастиц сильно различаются, например для одностенных углеродных трубок норматив – 0,007 мг/м³, а для наночастиц оксида титана – 0,3 мг/м³. Указанное определяет необходимость дальнейших исследований и нормирования наночастиц различного химического состава.

Результаты измерения гранулометрического состава взвешенных частиц методом осаждения свидетельствуют, что в гальваническом производстве встречаются два варианта взвеси. На рисунке продемонстрированы типичные графики распределения частиц по результатам гранулометрического анализа: во-первых, с преобладанием частиц фракции менее 10 мкм (*а*) и, во-вторых, с преобладанием частиц размерностью свыше 700 мкм (*б*). Первый вариант встречается только на линии заковки алюминия (2 пробы из 12). Отметим, что в пробе, отобранной на линии заковки алюминия у стационарной ванны обезжиривания, зарегистрирован наибольший удельный вес частиц размерностью менее 10 мкм (88,2 %). В остальных точках отбора установлено содержание частиц размерностью выше 700 мкм на уровне от 30 до 90 %. Следует отметить практически повсеместное отсутствие в рассматриваемых пробах частиц, имеющих размер в диапазоне от 50 мкм до 400 мкм.

Данные гранулометрического анализа демонстрируют количественное преобладание крупных частиц. Выявленное несоответствие результатов двух использованных нами методик связано как с различиями отбора проб, так и с поведением частиц в воздушной

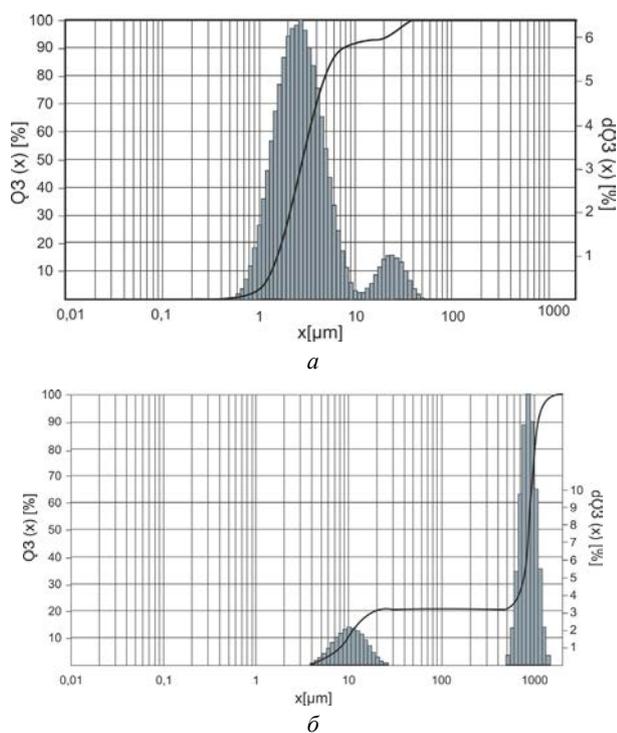


Рис. Гранулометрический состав: а – пробы № 4 (обезжиривание алюминия); б – пробы № 12

среде. При отборе проб непосредственно над гальваническими ваннами чаще фиксируются $PM_{0,3}$. Во время рабочей смены первичные частицы размером менее 0,3 мкм, образовавшиеся над стационарными ваннами, оказываются во взвешенном состоянии и, слипаясь, соединяются в крупные агрегаты и кластеры, которые при достижении габаритов свыше 700 мкм оседают. Следует отметить, что сам замер связан с пропускной способностью выбранных фильтров – 0,45 мкм, то есть взвешенные в воздухе частицы, имеющие меньшие габариты, свободно проходили аспиратор, не осаждались на фильтре. Следовательно, необходимо предположить, что при проведении эксперимента с фильтрами, имеющими более низкую пропускную способность, полученные результаты могут превысить полученные значения. Хотя традиционно принято считать, что, несмотря на значительное количественное содержание, ультратонкие частицы вносят небольшой вклад в общую массу взвешенных в воздухе частиц [18–20].

Проведенное нами пилотное исследование свидетельствует о высокой количественной концентрации взвешенных частиц в цехе гальванического производства, особенно доминируют частицы размером до 0,3 мкм, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья человека и могут спровоцировать возникновение бронхолегочных заболеваний, в том числе производственно обусловленную и профессиональную патологию. Высокая степень осведомленности о рисках среди работников важна для достижения контроля над экспозицией.

Вместе с тем полученные результаты имеют ряд неопределенностей. Так как свойства РМ зависят не только от размеров, но и химического состава, то мы не можем в настоящий момент провести сравнение полученных концентраций с какими-либо нормативами. Проведенные исследования требуют продолжения, в частности установления химического и качественного состава ГА. Именно решение этой задачи позволит перейти к проведению токсикологического эксперимента и решению проблем гигиенического нормирования содержания нано- и микроразмерных частиц в воздухе рабочей зоны.

Выводы. На примере стационарных линий никелирования и подготовки алюминия показано, что высокое массовое количество фракции PM_{10} в рабочей зоне связано с формированием крупных агрегатов из первичных мельчайших частиц, взвешенных в воздухе рабочей зоны цеха. Абсолютное преобладание мельчайших частиц фракции $PM_{0,3}$ (данные, полученные с помощью портативного счетчика частиц) и их дальнейшее количественное уменьшение (по данным измерения гранулометрического состава частиц) связано с агрегированием витающих в воздухе частиц в течение рабочей смены и преобладанием газовой составляющей промышленного аэрозоля. Результаты проведенного исследования предназначены для корректной оценки экспозиции распределения взвешенных частиц в пространстве рабочей зоны и применения их в эпидемиологических исследованиях состояния здоровья работающих.

Финансирование. Грант Президента РФ для молодых кандидатов наук МК-2461.2019.5.

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

Список литературы

1. Трушкова Е.А., Горбаткова А.В., Вельченко А.А. Гигиеническая оценка условий труда гальваников // Актуальные направления инновационного развития животноводства и современные технологии производства продуктов питания: сборник материалов международной научно-практической конференции. – М., 2016. – С. 306–309.
2. Algorithm Research Exposure Dust Emissions Enterprises of Building Production on the Environment / E.V. Omelchenko, E.A. Trushkova, M.V. Sidelnikov, S.L. Pushenko, E.V. Staseva // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – 2017. – Vol. 50, № 1. – 6 p. DOI: 10.1088/1755-1315/50/1/012018
3. Halliday-Bell J., Palmer K., Crane G. Health and safety behaviour and compliance in electroplating workshops // Occup. Med. (Lond). – 1997. – Vol. 47, № 4. – P. 237–240. DOI: 10.1093/occmed/47.4.237
4. Кирюшина Н.Ю. Особенности очистки сточных вод гальванических производств от ионов тяжелых металлов шлаком электросталеплавильного производства // Водоочистка. – 2013. – № 6. – С. 44–58.

5. Golokhvast K.S., Shvedova A.A. Galvanic Manufacturing in the cities of Russia: Potential source of ambient nanoparticles // PLOS One. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. e110573. DOI: 10.1371/journal.pone.0110573
6. Distribution Characteristics of Heavy Metals in Environmental Samples Around Electroplating Factories and the Health Risk Assessment / P.R. Guo, Y.Q. Lei, Q.L. Zhou, C. Wang, J.C. Pan // Huan Jing Ke Xue. – 2015. – Vol. 36, № 9. – P. 3447–3456.
7. Belan B.D., Simonenkov D.V., Tolmachev G.N. Chemical composition of industrial aerosol in some regions // Chemical Engineering Transactions. – 2010. – Vol. 22. – P. 197–202. DOI: 10.3303/CET1022032
8. Potential toxic risk from the nano- and microparticles in the atmospheric suspension of Russky Island (Vladivostok) / V.A. Drozd, A.S. Kholodov, A.I. Agoshkov, V.I. Petukhov, Ya.Yu. Blinovskaya, V.P. Lushpey, Yu.A. Vasyanovich, S.F. Solomennik [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2016. – Vol. 8, № 11. – P. 231–235.
9. Nano- and Submicron Particles Emission during Gas Tungsten Arc Welding (GTAW) of Steel: Differences between Automatic and Manual Process / E. Baracchini, C. Bianco, M. Crosera, F.L. Filon, E. Belluso, S. Capella, G. Maina, G. Adami // Aerosol and Air Quality Research. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 579–589. DOI: 10.4209/aaqr.2017.07.0226
10. Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics / P. Penttinen, K.L. Timonen, P. Tiittanen, A. Mirme, J. Ruuskanen, J. Pekkanen // European Respiratory Journal. – 2001. – Vol. 17, № 3. – P. 428–435. DOI: 10.1183/09031936.01.17304280
11. Симонова И.Н., Антонюк М.В., Виткина Т.И. Влияние наночастиц воздушной среды на состояние бронхолегочной системы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 115–120.
12. Cardiovascular effects in rats after intratracheal instillation of metal welding particles / W. Zheng, J.M. Antonini, Y.C. Lin, J.R. Roberts, M.L. Kashon, V. Castranova, H. Kan // Inhal Toxicol. – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. 45–53. DOI: 10.3109/08958378.2014.982309
13. PM10 concentration levels at an urban and background site in Cyprus: the impact of urban sources and dust storms / S. Achilleos, J.S. Evans, P.K. Yiallourous, S. Kleanthous, J. Schwartz, P. Koutrakis // J. Air Waste Manag. Assoc. – 2014. – Vol. 64, № 12. – P. 1352–1360. DOI: 10.1080/10962247.2014.923061
14. Dust deposition and ambient PM10 concentration in Northwest China: spatial and temporal variability / X.-X. Zhang, X. Chen, Z.-F. Wang, Y.-H. Guo, J. Li, H.-S. Chen, W.-Y. Yang, B. Sharratt, L.-Y. Liu // Atmospheric Chemistry and Physics. – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 1699–1711. DOI: 10.5194/acp-17-1699-2017
15. Просвирякова И.А., Шевчук Л.М. Гигиеническая оценка содержания твердых частиц PM₁₀ и PM_{2,5} в атмосферном воздухе и риска для здоровья жителей в зоне влияния выбросов стационарных источников промышленных предприятий // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 2. – С. 14–22. DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.02
16. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – М.: Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды имени А.Н. Сысина, 2002. – 408 с.
17. EH40/2005 Workplace exposure limits [Электронный ресурс] // Health and Safety Executive. – 2018. – Vol. 3. – URL: <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf> (дата обращения: 10.03.20019).
18. Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2001. – Vol. 74, № 1. – P. 1–8.
19. The use of bio-monitoring to assess exposure in the electroplating industry / H. Beattie, Ch. Keen, M. Coldwell, E. Tan, J. Morton, J. McAlinden, P. Smith // J. Expo. Sci. Environ Epidemiol. – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 47–55. DOI: 10.1038/jes.2015.67
20. Pan C.H., Jeng H.A., Lai C.H. Biomarkers of oxidative stress in electroplating workers exposed to hexavalent chromium // J. Expo Sci. Environ Epidemiol. – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 76–83. DOI: 10.1038/jes.2016.85
21. Elucidating severe urban haze formation in China / S. Guo, M. Hu, M.L. Zamora, J. Peng, D. Shang, J. Zheng, Zh. Du, Zh. Wu [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2014. – Vol. 111, № 49. – P. 17373–17378. DOI: 10.1073/pnas.1419604111

Содержание нано- и микрочастиц в воздухе рабочей зоны гальванического производства: пилотное исследование / К.С. Голохваст, К.Ю. Кириченко, П.Ф. Кику, Н.В. Ефимова, М.Ф. Савченков, И.А. Вахнюк, Д.Ю. Косьянов, С.А. Медведев, В.П. Сопарев, В.А. Дрозд // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 34–41. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.04

**NANO- AND MICRO-PARTICLES CONCENTRATIONS IN WORKING
AREA AIR AT GALVANIC PRODUCTION: PILOT RESEARCH****K.S. Golokhvast¹, K.Yu. Kirichenko¹, P.F. Kiku¹, N.V. Efimova², M.F. Savchenkov³,
I.A. Vakhnyuk¹, D.Yu. Kosyanov¹, S.A. Medvedev⁴, V.P. Soparev⁵, V.A. Drozd¹**¹Far Eastern Federal University, 8 Sukhanova Str., Vladivostok, 690091, Russian Federation²East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research, 3A, 12A Mikroraiion Str., Angarsk, 665827, Russian Federation³Irkutsk State Medical University, 2 Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation⁴“Izumrud” joint-stock company, 65 Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation⁵“Dalpribor” PLC, 46/50 Borodinskaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

Electrochemical processes that involve making protective coats at contemporary galvanic productions are widely spread in various industries. As chemically active solutions and heavy metals are usually applied in galvanic production, it can be ranked among hazardous ones. Our research goal was to examine morphometric parameters of nano- and micro-particles that were detected in working area air at enterprises where galvanic baths and electrochemical processes were applied.

To perform a complex examination of particle-size distribution and concentration of a galvanic aerosol (GA) in working area air, we applied a combined procedure that included:

1) measuring qualitative structure of particulate matter (mg/m³) according to ISO 21501-4 in order to determine concentrations of PM_{0.3}, PM_{0.5}, PM₁, PM₃, PM₅, and PM₁₀ with a portable laser meter;

2) measuring mass concentrations of PM₁₀ according to the European Standard for determining particulate matter EN 12341:2014;

3) measuring particle-size structure of particulate matter via deposition with laser granulometry.

Quantities of particles that belonged to PM_{0.3} fraction were more than 10,000 times higher in working area air inside a galvanic workshop than quantities of those belonging to PM₁₀ fraction. Maximum quantities of particles were detected near a nickel-plating bath. Mass concentration of PM₁₀ fraction amounted to 0.04 ± 0.0001 mg/m³. Contents of particles with their size exceeding 700 μm accounted for 30–90 % of the overall quantities of particles at most examined points; particles with their size being less than 10 μm were detected only in an area where aluminum was being hardened.

Quality of working area air at galvanic production doesn't fully provide safe working conditions due to ultra-thin fractions prevalence in industrial aerosols; it can result in so called “sub-threshold effects” causing bronchopulmonary diseases.

Key words: working area, galvanic production, working conditions, air quality, industrial aerosols, nano- and micro-particles.

© Golokhvast K.S., Kirichenko K.Yu., Kiku P.F., Efimova N.V., Savchenkov M.F., Vakhnyuk I.A., Kosyanov D.Yu., Medvedev S.A., Soparev V.P., Drozd V.A., 2019

Kirill S. Golokhvast – Doctor of Biological Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Professor of the Russian Academy of Sciences Professor at the Department of Life Safety in the Technosphere (e-mail: droopy@mail.ru; tel.: +7 (924) 126-13-13; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-2281>).

Konstantin Yu. Kirichenko – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Research and Educational Center for Nanotechnologies (e-mail: Kirichenko2012@gmail.com; tel.: +7 (950) 285-76-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2715-3758>).

Pavel F. Kiku – Doctor of Medical Sciences, Candidate of Technical Sciences, Professor, Head of the Department for Public Health and Preventive Medicine (e-mail: lme@list.ru; tel.: +7 (902) 555-48-91; ORCID: <https://orcid.org/my-orcid/0000-0003-3536-8617>).

Nataliya V. Efimova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Ecological and Hygienic Research (e-mail: medecolab@inbox.ru; tel.: +7 (914) 892-19-47; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>).

Mikhail F. Savchenkov – Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Professor of the Common Hygiene Department (e-mail: smf36@mail.ru; tel.: +7 (395) 224-38-43; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1246-8327>).

Igor A. Vakhnuk – Postgraduate Student (e-mail: vahnuk86@mail.ru; tel.: +7 (904) 628-10-88).

Denis Y. Kosyanov – Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Electronic Structure and Quantum-Chemical Modeling, Department of General and Experimental Physics (e-mail: kosyanov.diu@dvfu.ru; tel.: +7 (984) 156-64-80).

Stanislav A. Medvedev – Deputy Director responsible security at «Izumrud» Stock Company (e-mail: Medvedev-Stanislav-79@mail.ru; tel.: +7 (908) 448-85-35).

Viktor P. Soparev – Deputy Chief Technologist at «Dalpribor» Public Stock Company (e-mail: soparev@mail.ru; tel.: +7 (914) 7959870).

Vladimir A. Drozd – Radiation Safety Engineer at the Research and Educational Center for Nanotechnologies (e-mail: v_drozd@mail.ru; tel.: +7 (924) 733-12-7).

References

1. Trushkova E.A., Gorbatkova A.V., Vel'chenko A.A. Gigienicheskaya otsenka uslovii truda gal'vanikov [Hygienic assessment of working conditions for galvanizers]. *Aktual'nye napravleniya innovatsionnogo razvitiya zhivotnovodstva i sovremennye tekhnologii proizvodstva produktov pitaniya: sbornik materialov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Moscow, 2016, pp. 306–309 (in Russian).
2. Omelchenko E.V., Trushkova E.A., Sidelnikov M.V., Pushenko S.L., Staseva E.V. Algorithm Research Exposure Dust Emissions Enterprises of Building Production on the Environment. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2017, vol. 50, no. 1, 6 p. DOI: 10.1088/1755-1315/50/1/012018
3. Halliday-Bell J., Palmer K., Crane G. Health and safety behaviour and compliance in electroplating workshops. *Occup. Med. (Lond)*, 1997, vol. 47, no. 4, pp. 237–240. DOI: 10.1093/occmed/47.4.237
4. Kiryushina N.Yu. Osobennosti oчитki stochnykh vod gal'vanicheskikh proizvodstv ot ionov tyazhelykh metallov shlakom elektrostaleplavil'nogo proizvodstva [Peculiarities related to removing heavy metals ions from sewage of galvanic productions with slag from electrical steel-smelting production]. *Vodoочистка*, 2013, no. 6, pp. 44–58 (in Russian).
5. Golokhvast K.S., Shvedova A.A. Galvanic Manufacturing in the cities of Russia: Potential source of ambient nanoparticles. *PLOS One*, 2014, vol. 9, no. 10, pp. e110573. DOI: 10.1371/journal.pone.0110573
6. Guo P.R., Lei Y.Q., Zhou Q.L., Wang C., Pan J.C. Distribution Characteristics of Heavy Metals in Environmental Samples Around Electroplating Factories and the Health Risk Assessment. *Huan Jing Ke Xue*, 2015, vol. 36, no. 9, pp. 3447–3456.
7. Belan B.D., Simonenkov D.V., Tolmachev G.N. Chemical composition of industrial aerosol in some regions. *Chemical Engineering Transactions*, 2010, vol. 22, pp. 197–202. DOI: 10.3303/CET1022032
8. Drozd V.A., Kholodov A.S., Agoshkov A.I., Petukhov V.I., Blinovskaya Ya.Yu., Lushpey V.P., Vasyanovich Yu.A., Solomennik S.F. [et al.]. Potential toxic risk from the nano- and microparticles in the atmospheric suspension of Russky Island (Vladivostok). *Der Pharma Chemica*, 2016, vol. 8, no. 11, pp. 231–235.
9. Baracchini E., Bianco C., Crosera M., Filon F.L., Belluso E., Capella S., Maina G., Adami G. Nano- and Submicron Particles Emission during Gas Tungsten Arc Welding (GTAW) of Steel: Differences between Automatic and Manual Process. *Aerosol and Air Quality Research*, 2018, vol. 18, no. 3, pp. 579–589. DOI: 10.4209/aaqr.2017.07.0226
10. Penttinen P., Timonen K.L., Tiittanen P., Mirme A., Ruuskanen J., Pekkanen J. Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics. *European Respiratory Journal*, 2001, vol. 17, no. 3, pp. 428–435. DOI: 10.1183/09031936.01.17304280
11. Simonova I.N., Antonyuk M.V., Vitkina T.I. The influence of nanoparticles from the air on the state of bronchopulmonary system. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2013, no. 49, pp. 115–120 (in Russian).
12. Zheng W., Antonini J.M., Lin Y.C., Roberts J.R., Kashon M.L., Castranova V., Kan H. Cardiovascular effects in rats after intratracheal instillation of metal welding particles. *Inhal Toxicol*, 2015, vol. 27, no. 1, pp. 45–53. DOI: 10.3109/08958378.2014.982309
13. Achilleos S., Evans J.S., Yiallourou P.K., Kleanthous S., Schwartz J., Koutrakis P. PM10 concentration levels at an urban and background site in Cyprus: the impact of urban sources and dust storms. *J. Air Waste Manag. Assoc.*, 2014, vol. 64, no. 12, pp. 1352–1360. DOI: 10.1080/10962247.2014.923061
14. Zhang X.-X., Chen X., Wang Z.-F., Guo Y.-H., Li J., Chen H.-S., Yang W.-Y., Sharratt B., Liu L.-Y. Dust deposition and ambient PM10 concentration in Northwest China: spatial and temporal variability. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 1699–1711. DOI: 10.5194/acp-17-1699-2017
15. Prosviryakova I.A., Shevchuk L.M. Hygienic assessment of pm10 and pm2.5 contents in the atmosphere and population health risk in zones influenced by emissions from stationary sources located at industrial enterprises. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 2, pp. 14–22. DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.02.eng (in Russian).
16. Osnovy otsenki riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredyu [Guidelines on assessment of population health risk under exposure to chemicals which pollute environment]. In: Yu.A. Rakhmanin, G.G. Onishchenko eds. Moscow, Nauchno-issledovatel'skii institute ekologii cheloveka i gigiyeny okruzhayushchei sredy imeni A.N. Sysina Publ., 2002, 408 p. (in Russian).
17. EH40/2005 Workplace exposure limits. *Health and Safety Executive*, 2018, vol.3. Available at: <http://www.hse.gov.uk/pUbns/priced/eh40.pdf> (10.03.2019).
18. Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2001, vol. 74, no. 1, pp. 1–8.
19. Beattie H., Keen Ch., Coldwell M., Tan E., Morton J., McAlinden J., Smith P. The use of bio-monitoring to assess exposure in the electroplating industry. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 47–55. DOI: 10.1038/jes.2015.67
20. Pan C.H., Jeng H.A., Lai C.H. Biomarkers of oxidative stress in electroplating workers exposed to hexavalent chromium. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 76–83. DOI: 10.1038/jes.2016.85
21. Guo S., Hu M., Zamora M.L., Peng J., Shang D., Zheng J., Du Zh., Wu Zh. [et al.] Elucidating severe urban haze formation in China. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, vol. 111, no. 49, pp. 17373–17378. DOI: 10.1073/pnas.1419604111

Golokhvast K.S., Kirichenko K.Yu., Kiku P.F., Efimova N.V., Savchenkov M.F., Vakhnyuk I.A., Kosyanov D.Yu., Medvedev S.A., Soparev V.P., Drozd V.A. Nano- and micro-particles concentrations in working area air at galvanic production: pilot research. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 34–41. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.04.eng

Получена: 01.04.2019

Принята: 08.08.2019

Опубликована: 30.09.2019



АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО КОНТАМИНАЦИЕЙ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ (ОПЫТ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ)

Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, Л.М. Бородина, М.Ю. Гаврюшин

Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

В настоящее время актуальной проблемой является обеспечение безопасности питания населения посредством проведения мероприятий по снижению риска неблагоприятного воздействия контаминантов на здоровье человека, в том числе через систему государственного санитарно-эпидемиологического надзора. По данным лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» проанализировано 71 204 пробы пищевых продуктов на содержание тяжелых металлов (кадмия, ртути, свинца, мышьяка), пестицидов (гексахлорциклогексана (ГХЦГ), дихлордифенилтрихлорметилметана (ДДТ)), нитратов, нитритов, афлатоксина В1, бенз(а)пирена, проведена последующая оценка экспозиции и рассчитаны риски канцерогенных и неканцерогенных эффектов. Анализ суммарного индекса опасности, сформированного по медианным значениям содержания контаминантов, показал, что существенный вклад в формирование риска вносит мышьяк – 48 %, второе ранговое место занимает кадмий – 14 %, третье – нитраты – 12 %. Группы продуктов, вносящие вклад в формирование суммарного индекса опасности: овощи и бахчевые (23 %), хлеб и хлебные продукты (22 %), молоко и молочные продукты (12 %), мясо и мясные продукты (11 %), фрукты и ягоды (9 %). Показано, что при одновременном поступлении исследуемых контаминантов с учетом максимального неканцерогенного риска наибольшее негативное влияние оказывается на гормональную систему за счет комбинированного воздействия кадмия, ртути, свинца, мышьяка, ДДТ. Оценка канцерогенных рисков, обусловленных комбинированным поступлением контаминантов с учетом медианных концентраций, показала, что уровень риска соответствовал третьему диапазону. Построение эволюционных моделей канцерогенного риска при расчетном потреблении различных групп пищевых продуктов как в медианных концентрациях, так и по 90-му перцентилю позволило оценить риски указанных эффектов как «пренебрежимо малые». Показано, что система государственного санитарно-эпидемиологического надзора на территории Самарской области в полной мере обеспечивает мониторинг качества и безопасности пищевых продуктов отечественного и импортного производства.

Ключевые слова: контаминация, тяжелые металлы, пестициды, пищевые продукты, неканцерогенные риски, канцерогенные риски, эволюционные модели, продовольственная безопасность.

Питание играет ключевую роль в сохранении и укреплении здоровья человека [1, 2]. Компоненты пищевого рациона обеспечивают организм необходимыми макро- и микроэлементами, пища является источником энергии, нутриентный состав рациона оказывает влияние на рост и развитие организма, обеспечивает его защиту от влияния неблагоприятных факторов окружающей среды [3–7]. Вместе с тем содержащиеся в продовольственном сырье и продуктах питания чужеродные компоненты способны

оказывать неблагоприятное влияние на здоровье человека, снижая адаптационный потенциал организма, приводя к развитию неканцерогенных и канцерогенных эффектов [8–13]. Контаминация пищевых продуктов, в первую очередь, имеет антропогенную природу и связана с хозяйственной деятельностью человека [14–19]. В настоящее время в рамках реализации «Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации»¹, «Основ государственной политики в области здорового питания населе-

© Горбачев Д.О., Сазонова О.В., Бородина Л.М., Гаврюшин М.Ю., 2019

Горбачев Дмитрий Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков (e-mail: Dmitriy-426@rambler.ru; тел.: 8 (846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8044-9806>).

Сазонова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков (e-mail: ov_2004@mail.ru; тел.: 8 (846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4130-492X>).

Бородина Любовь Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков (e-mail: smlm@mail.ru; тел.: 8 (846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-8254>).

Гаврюшин Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков (e-mail: muiltex555@yandex.ru; тел.: 8 (846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0897-7700>).

¹ Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации: Указ Президента Российской Федерации № 120 от 30 января 2010 г. [Электронный ресурс] // Российская газета. – 2010. – Федеральный выпуск № 21 (5100). – URL: <https://rg.ru/2010/02/03/prod-dok.html> (дата обращения: 10.05.2019).

ния до 2020 года»², «Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года»³ осуществляются мероприятия по снижению риска неблагоприятного воздействия контаминантов на здоровье человека, в том числе через систему государственного санитарно-эпидемиологического надзора [20]. Одним из эффективных механизмов реализации указанного направления является мониторинг качества и безопасности пищевых продуктов отечественного и импортного производства, осуществляемый в рамках функционирования Федерального информационного фонда (ФИФ) в системе социально-гигиенического мониторинга. Накапливаемая в ходе мониторинга информация позволяет применять административные меры воздействия по изъятию продукции из обращения, запрету на ввоз импортных продуктов, ограничению области применения. Кроме того, при проведении мониторинга осуществляется оценка рисков здоровью, обусловленных контаминацией продовольственного сырья и пищевых продуктов. Полученные результаты используются для последующего принятия управленческих решений и информирования потребителей [21, 22]. В настоящее время в нашей стране применяются методические подходы, основанные на единых критериях оценки рисков и состоящие из нескольких этапов: идентификация опасности, оценка зависимости «экспозиция – ответ», оценка экспозиции и характеристики риска. Перспективным направлением при оценке рисков является математическое моделирование эволюции рисков во времени. Подход позволяет наиболее точно оценить вероятность воздействия алиментарных контаминантов на различные органы и системы живых объектов [23].

Таким образом, влияние питания на организм человека необходимо рассматривать не только с точки зрения обеспечения физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии, но и с позиции потенциальных рисков, обусловленной влиянием антропогенных контаминантов. Следует отметить, что негативное влияние указанной контаминации усугубляется при выполнении человеком профессиональной деятельности во вредных условиях труда и/или при нарушении принципов рационального питания. Указанные проблемы определили цель и методологию исследования, где в качестве объекта исследования была выбрана Самарская область как среднестатистический регион Российской Федерации.

Цель исследования состояла в оценке риска здоровью трудоспособного населения Самарской области, обусловленного контаминацией пищевых продуктов.

Материалы и методы. Содержание примесей в пищевых продуктах оценивалось по данным лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» за 11-летний период. В ходе исследования были проанализированы 71 204 пробы. Сформированный массив данных лег в основу создания базы данных «База данных по контаминации продуктов питания»⁴, позволившей вести сбор, хранение, динамическую обработку информации о контаминации пищевых продуктов. Для расчета экспозиции использовали медиану и 90-й процентиль содержания контаминанта в пищевых продуктах. В группу исследуемых пищевых продуктов входили продукты местного производства, ввозимые с других территорий, в том числе продукты импортного происхождения. В основных группах продуктов определяли содержание тяжелых металлов (кадмия, ртути, свинца, мышьяка), пестицидов (гексахлорциклогексана (ГХЦГ), ДДТ), нитратов, нитритов, афлатоксина В1, бенз(а)пирена. В автоматическом режиме проводили оценку экспозиции и рассчитывали риски канцерогенных и неканцерогенных эффектов в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду»⁵. Суммарный индекс опасности (ИИ) рассчитывали при условии одновременного поступления и длительного воздействия нескольких контаминантов как по медианным значениям экспозиции, так и по 90-му процентилю.

Оценку канцерогенного риска проводили на основе рассчитанных значений экспозиции контаминантов по медиане и по 90-му процентилю с учетом факторов канцерогенного потенциала (факторов наклона). Дополнительно был рассчитан популяционный канцерогенный риск (на 10 тысяч населения).

В исследовании приняли участие работники промышленных предприятий, сферы образования и здравоохранения, агропромышленного комплекса, офисные служащие Самарской области. Выборка составила 1736 человек. В отличие от методики расчета экспозиции, проводимой по данным среднелетнего годового потребления пищевых продуктов (Росстат), нами использованы данные индивидуаль-

² Основы государственной политики в области здорового питания населения до 2020 года: Распоряжение Правительства Российской Федерации № 1873-р от 25 октября 2010 г. [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_106196/abb337778165250dae206cade6dc91e21308f022/ (дата обращения: 10.05.2019).

³ Об утверждении Стратегии повышения качества пищевой продукции до 2030 года: Распоряжение Правительства Российской Федерации № 1364-р от 29 июня 2016 года [Электронный ресурс] // Правительство России: официальный сайт. – URL: <http://government.ru/docs/23604/> (дата обращения: 10.05.2019).

⁴ Программный комплекс по оценке фактического питания «Нутри-проф»: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ 2018616624 РФ / А.К. Батулин, А.Н. Мартинчик, Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, Н.А. Михайлов; ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. – № 2018613172. – Бюл. № 6. – 1 с.

⁵ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

ного среднегодового потребления, полученные в результате оценки фактического питания трудоспособного населения на основе метода 24-часового воспроизведения рациона с применением программного комплекса «Нутри-проф».

Для проведения оценки риска здоровью, обусловленного контаминацией пищевых продуктов, дополнительно применяли расчетные формы эволюционных моделей. Они основаны на системе рекуррентных соотношений для различных типов ответа, выражающихся в нарушении здоровья [24].

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа распределения выполненных проб показали, что наибольшее число проб приходилось на плодоовощную продукцию – 28 %, на остальные группы продуктов в среднем по 12–14 %. Абсолютное большинство проб приходилось на продукты местного производства, 18,2 % были ввезены на территорию региона извне.

Анализ содержания контаминантов в пищевых продуктах показал, что наибольшие концентрации кадмия по медианным значениям отмечены в молоке и молочных продуктах, сахаре и кондитерских изделиях (в основном в какао-бобах), рыбе и рыбных продуктах, хлебе и хлебных изделиях, наименьшие – в яйце и картофеле (диапазон медианных показателей 0,04–0,0125 мг/кг). Наибольшие значения содержания ртути имели рыба и рыбные продукты, по остальным пищевым продуктам распределение концентрации практически равномерное, диапазон медианных значений 0,0161–0,0013 мг/кг.

Анализ содержания свинца в пищевых продуктах показал, что максимальные медианные концентрации имеют рыба и рыбные продукты, картофель, хлеб и хлебные продукты, диапазон 0,076–0,02 мг/кг.

Ранжирование пищевых продуктов по медианным концентрациям мышьяка показало, что наибольшие концентрации имеют рыба и рыбные продукты, картофель, хлеб и хлебные продукты, диапазон 0,0691–0,0122 мг/кг.

Установлено, что в части содержания ГХЦГ в пищевых продуктах максимальные медианные концентрации имеют яйцо, масло растительное и другие жиры. Наименьшие значения – в продуктах растительного происхождения – овощах, фруктах, картофеле, диапазон 0,0163–0,0032 мг/кг. Наибольшие значения концентрации ДДТ имели мясо и мясные продукты, масло растительное и другие жиры, диапазон концентраций 0,0143–0,0044 мг/кг.

Наибольшие медианные концентрации нитратов были зарегистрированы в картофеле, овощах и бахчевых культурах – 56,48–87,3 мг/кг. Медианная концентрация нитратов в ягодах составила 26,465 мг/кг. Максимальная концентрация нитритов отмечена в мясе и мясных продуктах (колбасные изделия, вареные, копченые изделия).

Ранжирование пищевых продуктов по медианным концентрациям афлатоксина В1 показало, что наибольшие концентрации имели масло растительное и другие жиры, хлеб и хлебные продукты, сахар

и кондитерские изделия, диапазон 0,0002–0,00019 мг/кг, наибольшие концентрации бенз(а)пирена по средним значениям отмечены в рыбе и рыбных продуктах, мясе и мясных продуктах, диапазон измерений 0,0002–0,0004 мг/кг.

Полученные данные о содержании примесей в продуктах питания в сопряжении с информацией об индивидуальном среднегодовом потреблении, полученной в результате оценки фактического питания трудоспособного населения, позволили рассчитать экспозиции и коэффициенты опасности развития неканцерогенных эффектов от воздействия антропогенных контаминантов (табл. 1).

Таблица 1

Экспозиция (*EXP*, мг/кг/сут) и коэффициенты опасности (*HQ*) развития неканцерогенных эффектов от воздействия антропогенных контаминантов по медиане и 90-му перцентилю

Контаминант	<i>EXP_{ме}</i>	<i>EXP₉₀</i>	<i>HQ_{ме}</i>	<i>HQ₉₀</i>
Кадмий	0,00013	0,00028	0,27	0,56
Ртуть	4,28097E-05	0,00014	0,14	0,48
Свинец	0,00061	0,0017	0,17	0,50
Мышьяк	0,00027	0,00057	0,89	1,9
ГХЦГ	7,55513E-05	0,000601	0,0075	0,0604
ДДТ	8,79349E-05	0,00022	0,175	0,45
Нитраты	0,3462	1,0085	0,22	0,63
Нитриты	2,40469E-05	0,028	0,00024	0,28
Афлатоксин В1	9,23169E-07	1,08517E-05	0,0185	0,217
Бенз(а)пирен	2,03296E-07	1,50772E-06	0,00041	0,003

Суммарный индекс опасности по медиане составил 1,9; по 90-му перцентилю – 5. Установлено, что в суммарный индекс опасности, рассчитанный по медианным значениям содержания контаминантов, существенный вклад вносит мышьяк – 48 %, второе ранговое место занимает кадмий – 14 %, третье – нитраты – 12 %. Распределение вкладов контаминантов в формирование суммарного индекса опасности по 90-му перцентилю имело следующий вид: первое место – мышьяк (37 %), второе – нитраты (13 %), третье – кадмий (11 %). Основными группами продуктов, вносящих наибольший вклад в формирование суммарного индекса опасности, являлись: овощи и бахчевые (23 %), хлеб и хлебные продукты (22 %), молоко и молочные продукты (12 %), мясо и мясные продукты (11 %), фрукты и ягоды (9 %).

При сценарии одновременного поступления исследуемых контаминантов с учетом максимального неканцерогенного риска наибольшим потенциальным рискам негативного влияния подвергается гормональная система за счет комбинированного воздействия кадмия, ртути, свинца, мышьяка, ДДТ (табл. 2).

Установлено, что максимальные индивидуальные и популяционные канцерогенные риски с учетом медианных значений экспозиции контаминантов обусловлены влиянием мышьяка, с учетом значений экспозиции по 90-му перцентилю – влиянием ГХЦГ и мышьяка (табл. 3).

Таблица 2

Суммарный индекс (*HI*) опасности при комбинированном воздействии контаминантов на критические органы и системы (90-й перцентиль)

Критические органы и системы/контаминанты	<i>HI</i>
Гормональная система (кадмий, ртуть, свинец, мышьяк, ДДТ)	3,6
Нервная система (ртуть, свинец, мышьяк)	2,7
Иммунная система (ртуть, мышьяк)	2,2
Сердечно-сосудистая система (мышьяк, нитраты)	2,4
Репродуктивная система (ртуть, свинец)	0,9
Кожа (мышьяк)	1,8
Почки (кадмий, ртуть)	0,9
ЖКТ (мышьяк)	1,8
Кровь (свинец, нитраты, нитриты)	0,9
Печень (ДДТ)	0,4

Таблица 3

Индивидуальные и популяционные канцерогенные риски, обусловленные влиянием контаминантов (по медиане и 90-му перцентилю)

Контаминант	CR_{me}	PCR_{me}	CR_{90}	PCR_{90}
Кадмий	5,15E-05	0,5	0,000107	1,07
Свинец	2,8E-05	0,28	7,9E-05	0,79
Мышьяк	0,00040	4	0,00086	8,6
ДДТ	2,9E-05	0,29	7,6E-05	0,76
Бенз(а)пирен	1,4E-06	0,01	1,1E-05	0,11
ГХЦГ	0,000135	1,35	0,00108	10,8
Σ	6,45E-04	6,43	0,00221	22,13

Оценка канцерогенных рисков, обусловленных комбинированным поступлением контаминантов, с учетом медианных концентраций показала, что уровень риска соответствует третьему диапазону (индивидуальный риск в течение всей жизни в диапазоне от $1E-04$ до $1E-03$) и приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения в целом. Оценка канцерогенных рисков при сценарии комбинированного пожизненного поступления контами-

нантов по 90-му перцентилю свидетельствует о том, что уровень риска относится к 4-му диапазону и характеризуется как неприемлемый (индивидуальный риск в течение всей жизни, равный или более 0,001) и требующий принятия срочных организационных мероприятий по снижению указанного риска.

Построение эволюционных моделей при сценарии комбинированного поступления контаминантов с учетом индивидуального среднегодового потребления позволило определить группы продуктов, а также органы и системы, наиболее подверженные неблагоприятному влиянию контаминантов. Проведенные расчеты показывают, что наиболее ранний переход с уровня «пренебрежимо малого» на уровень «умеренного риска» при медианных значениях концентрации контаминантов происходит при потреблении хлеба и хлебных продуктов в 58,2 г., переход на уровень «высокого риска» – при потреблении хлеба и хлебных продуктов в 74,8 г., молока и молочных продуктов – в 74,9 г., переход на уровень «очень высокого риска» при потреблении хлеба и хлебных продуктов – в 76 лет (рис. 1).

При сценарии комбинированного поступления контаминантов в концентрациях по 90-му перцентилю («пессимистический сценарий потребления») наиболее ранний переход на уровень «умеренного риска» происходит также при потреблении хлеба и хлебных продуктов в 41,2 г., на уровень «высокого риска» в 66,1 г., на уровень «очень высокого риска» в 70,4 г.

При оценке влияния контаминантов на организм показано, что наибольшее неблагоприятное воздействие оказывают кадмий, мышьяк, ГХЦГ, основное воздействие приходится на эндокринную систему (рис. 2).

Неканцерогенные риски влияния контаминантов на другие органы и системы (сердечно-сосудистая, мочевыделительная, система кроветворения, иммунная система) в ходе построения эволюционных моделей нами расценены как «пренебрежимо малые».

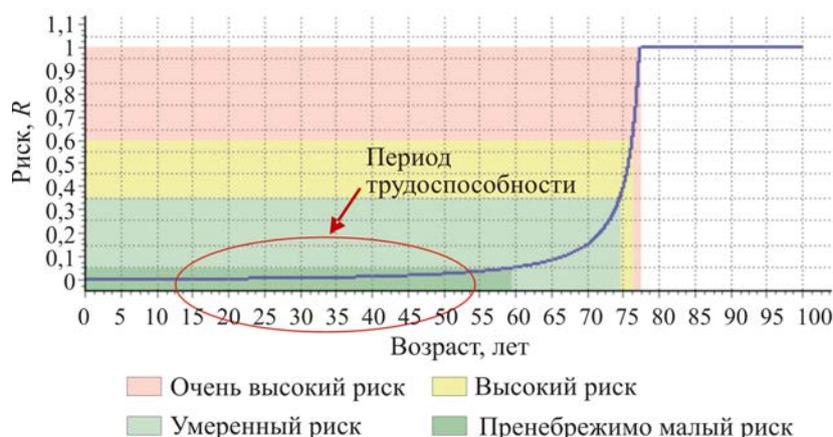


Рис. 1. Приведенный индекс неканцерогенного риска при расчетном потреблении хлеба и хлебобулочных изделий

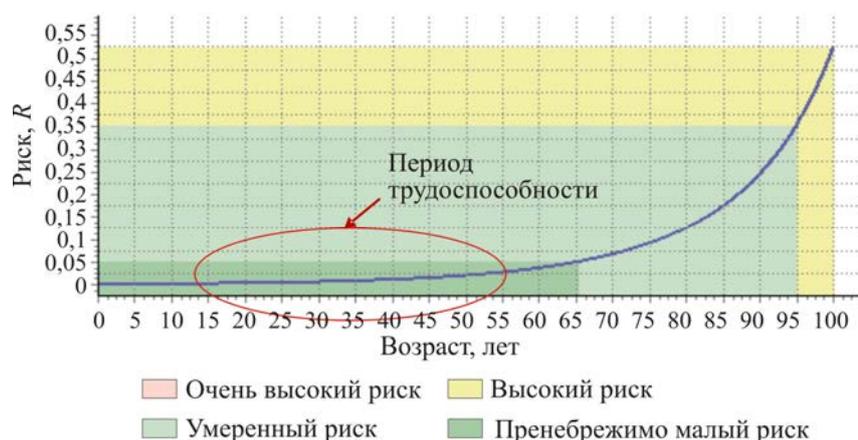


Рис. 2. Приведенный индекс неканцерогенного риска (эндокринная система) при расчетном потреблении хлеба и хлебобулочных изделий

Построение эволюционных моделей канцерогенного риска при расчетном потреблении хлеба и хлебных продуктов, обусловленного неблагоприятным воздействием кадмия, мышьяка, ГХЦГ, ДДТ в медианных концентрациях и по 90-му перцентилю, позволило оценить риски указанных эффектов как «пренебрежимо малые».

Выводы. В настоящем исследовании оценка рисков осуществлялась с использованием данных индивидуального среднегодового потребления, полученных в результате оценки фактического питания трудоспособного населения на основе метода 24-часового воспроизведения питания. Предложенная нами методика наиболее точно отражает степень влияния алиментарных контаминантов, так как не использует статистические данные среднестатистического годового потребления пищевых продуктов.

В ходе исследования установлено, что максимальный коэффициент опасности неканцерогенных эффектов обусловлен алиментарным поступлением мышьяка. При этом суммарный коэффициент опасности при комбинированном поступлении изучаемых контаминантов в медианных концентрациях и по 90-му перцентилю формируется в основном за счет поступления мышьяка, кадмия и нитратов с овощами и бахчевыми, хлебом и хлебными продуктами, молоком и молочными продуктами, мясом и мясопродуктами, фруктами и ягодами. При сцена-

рии комбинированного воздействия кадмия, ртути, свинца, мышьяка, ДДТ, в том числе с учетом построения эволюционных моделей, отмечено, что наибольшему неблагоприятному влиянию подвержена эндокринная система. Оценка канцерогенных рисков, обусловленных комбинированным поступлением контаминантов с учетом медианных концентраций, показала, что уровень риска соответствует третьему диапазону, с учетом 90-го перцентиля – 4-му диапазону. Построение эволюционных моделей канцерогенного риска при расчетном потреблении различных групп пищевых продуктов как в медианных концентрациях, так и по 90-му перцентилю позволило оценить риски указанных эффектов как «пренебрежимо малые».

Таким образом, применение различных методических подходов к оценке рисков, обусловленных контаминацией пищевых продуктов, показало, что система государственного санитарно-эпидемиологического надзора на территории Самарской области в полной мере обеспечивает мониторинг качества и безопасности пищевых продуктов отечественного и импортного производства и способствует сохранению здоровья населения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. 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.
2. Пастушкова Е.В., Мысаков Д.С., Чугунова О.В. Некоторые аспекты фактора питания и здоровья человека // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 4. – С. 67–72.
3. Оценка рациона питания и антиоксидантной активности биологических жидкостей организма студентов / С.Н. Лебедева, С.Д. Жамсаранова, С.А. Чукаев, Л.Д. Дымшеева // Вопросы питания. – 2018. – № 1. – С. 35–43.
4. Характеристика питания и пищевого статуса рабочих различных промышленных предприятий Свердловской области / Т.В. Мажеева, С.Э. Дубенко, А.В. Погожева, С.А. Хотимченко // Вопросы питания. – 2018. – № 1. – С. 72–78.
5. Евстратова В.С., Раджаббадиев Р.М., Ханферьян Р.А. Структура потребления макронутриентов населением различных регионов Российской Федерации // Вопросы питания. – 2018. – № 2. – С. 34–38.

6. Гигиеническое обоснование применения функциональных молочных продуктов в профилактике дефицита макро- и микроэлементов / Л.А. Боярская, Е.А. Вильмс, Д.В. Турчанинов, И.В. Богдашин, Ю.В. Ерофеев // Гигиена и санитария. – 2016. – № 11. – С. 1095–1099.
7. Жминченко В.М., Гаппаров М.М.Г. Современные тенденции исследований в нутрициологии и гигиене питания // Вопросы питания. – 2015. – № 1. – С. 4–14.
8. Безопасность пищевой продукции: новые проблемы и пути решений / С.А. Хотимченко, В.В. Бессонов, О.В. Багрянцева, И.В. Гмошинский // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 4. – С. 7–14.
9. Региональные особенности питания населения и риск для здоровья, связанный с химической контаминацией пищевых продуктов / О.В. Клепиков, Р.О. Хатуяев, А.В. Истомин, Л.А. Румянцева // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1086–1091.
10. Al-Saleh I., Abduljabbar M. Heavy metals (lead, cadmium, methylmercury, arsenic) in commonly imported rice grains (*Oryza sativa*) sold in Saudi Arabia and their potential health risk // Int. J. Hyg. Environ Health. – 2017. – Vol. 220, № 7. – P. 1168–1178. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.07.007
11. Concentrations and health risks of lead, cadmium, arsenic, and mercury in rice and edible mushrooms in China / Y. Fang, X. Sun, W. Yang, N. Ma, Z. Xin, J. Fu, X. Liu, M. Liu [et al.] // Food Chem. – 2014. – Vol. 15, № 147. – P. 147–151. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.09.116
12. Levels of arsenic pollution in daily foodstuffs and soils and its associated human health risk in a town in Jiangsu Province, China / Y. Jiang, X. Zeng, X. Fan, S. Chao, M. Zhu, H. Cao // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2015. – № 122. – P. 198–204. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2015.07.018
13. Carcinogenic and non-carcinogenic risk assessments of arsenic contamination in drinking water of Ardabil city in the Northwest of Iran / F. Sadeghi, S. Nasserli, M. Yunesian, R. Nabizadeh, M. Mosafieri, A. Mesdaghinia // J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 421–429. DOI: 10.1080/10934529.2017.1410421
14. О контаминации нитратами продукции растениеводства / Т.В. Ламтева, Л.В. Великая, Е.П. Гайдукова, А.В. Платунин // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – № 4. – С. 111–117.
15. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Хотимченко С.А. Нормативная база оценки качества и безопасности пищи // Российский журнал восстановительной медицины. – 2017. – № 2. – С. 74–120.
16. Concentrations of heavy metals in six municipal sludges from Guangzhou and their potential ecological risk assessment for agricultural land use / J. Liu, Z. Zhuo, S. Sun, X. Ning, S. Zhao, W. Xie, Y. Wang, L. Zheng [et al.] // Pol. J. Environ. Stud. – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 165–174. DOI: 10.15244/pjoes/28348
17. Human health risks associated with heavy metals in soil in different areas of San Luis Potosi, Mexico / F.J. Perez-Vazquez, R. Flores-Ramirez, A.C. Ochoa-Martinez, L. Carrizales-Yanez, C.A. Pizaliturri-Hernandez, J. Moctezuma-Gonzalez, L.G. Pruneda-Alvarez, T. Ruiz-Vera [et al.] // Hum. Ecol. Risk Assess. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 323–336. DOI: 10.1080/10807039.2015.1064760
18. Kendir E., Kentel E., Sanin F.D. Evaluation of heavy metals and associated health risks in a metropolitan wastewater treatment plant's sludge for its land application // Hum. Ecol. Risk Assess. Int. J. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 1631–1643. DOI: 10.1080/10807039.2014.966590
19. Heavy metal concentrations and their decreasing trends in sewage sludges of China / T.B. Chen, Q.F. Huang, D. Gao [et al.] // Acta Sci. Circumstantiate. – 2003. – № 23. – P. 561–569.
20. Попова А.Ю. Анализ риска – стратегическое направление обеспечения безопасности пищевых продуктов // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 4. – С. 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.01
21. Опыт обоснования гигиенических нормативов безопасности пищевых продуктов с использованием критериев риска здоровью населения / Н.В. Зайцева, В.А. Тутельян, П.З. Шур, С.А. Хотимченко, С.А. Шевелева // Гигиена и санитария. – 2014. – № 5. – С. 70–74.
22. Методы и технологии анализа риска здоровью в системе государственного управления при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения / Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова, И.В. Май, П.З. Шур // Гигиена и санитария. – 2015. – № 2. – С. 93–98.
23. Зайцева Н.В. Анализ рисков для здоровья населения Российской Федерации, обусловленных загрязнением пищевых продуктов // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 4. – С. 13–23. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.02
24. Методические подходы к оценке популяционного риска здоровью на основе эволюционных моделей / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов, М.Ю. Цинкер // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 1. – С. 4–6.

Анализ риска здоровью трудоспособного населения, обусловленного контаминацией пищевых продуктов (опыт Самарской области) / Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, Л.М. Бородина, М.Ю. Гаврюшин // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 42–49. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.05

ANALYZING HEALTH RISKS FOR EMPLOYABLE POPULATION CAUSED BY FOOD PRODUCTS CONTAMINATION (EXPERIENCE GAINED IN SAMARA REGION)

D.O. Gorbachev, O.V. Sazonova, L.M. Borodina, M.Y. Gavryushin

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

Nowadays it is essential to provide safe nutrition for population via activities aimed at reducing risks related to adverse effects produced by contaminants on people's health; such activities include those accomplished within the state sanitary-epidemiologic surveillance. As per data provided by Samara Regional Center for Hygiene and Epidemiology, 71,204 food products samples were analyzed; analysis focused on contents of heavy metals (cadmium, mercury, lead, and arsenic), pesticides (hexachlorocyclohexane or HCCH, Dichlorodiphenyltrichloroethane or DDT,) nitrates, nitrites, aflatoxin B1, and benzpyrene. Next, exposure was assessed and risks of carcinogenic and non-carcinogenic effects were calculated. Analysis of an aggregated hazard index created as per median values of contaminants contents revealed that arsenic made a substantial contribution into risks which was equal to 48 %. The second rank place belonged to cadmium that accounted for 14 %; the third one was occupied with nitrates, 12 %. The following food products groups contributed into the aggregated hazard index: melons and vegetables (23 %), bread and grocery (22 %), milk and milk products (12 %), meat and meat products (11 %), fruit and berries (9 %). It was shown that simultaneous introduction of the examined contaminants taking into account the highest non-carcinogenic risks exerted the most adverse impacts on the hormonal system due to combined exposure to cadmium, mercury, lead, arsenic, and DDT. We assessed carcinogenic risks caused by combined introduction of the contaminants taking into account their median concentrations and revealed that the risks were within the third range. We designed evolution models for carcinogenic risks basing on calculated consumption of various food products both as per median concentrations and 90%-percentile; it allowed us to assess these risks as being "negligible". It was shown that the state sanitary-epidemiologic surveillance in Samara region accomplished all the necessary activities as regards monitoring over quality and safety of food products, both domestic and imported.

Key words: contamination, heavy metals, pesticides, food products, non-carcinogenic risks, carcinogenic risks, evolution models, food security.

References

1. Frolova O.A., Tafeeva 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).
2. Pastushkova E.V., Mysakov D.S., Chugunova O.V. Some aspects of nutrition and health. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2016, no. 4, pp. 67–72 (in Russian).
3. Lebedeva S.N., Zhamsaranova S.D., Chukaev S.A., Dymshcheva L.D. Assessment of the nutrition and antioxidant activity of biological liquids in students. *Voprosy pitaniya*, 2018, no. 1, pp. 35–43 (in Russian).
4. Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Pogozheva A.V., Khotimchenko S.A. Characteristics of the diet and nutritional status of workers at various industrial enterprises of the Sverdlovsk Region. *Voprosy pitaniya*, 2018, no. 1, pp. 72–78 (in Russian).
5. Evstratova V.S., Radzhabkadiev R.M., Khanfer'yan R.A. The structure of macronutrient consumption by the population of various regions of Russian Federation. *Voprosy pitaniya*, 2018, no. 2, pp. 34–38 (in Russian).

© Gorbachev D.O., Sazonova O.V., Borodina L.M., Gavryushin M.Y., 2019

Dmitry O. Gorbachev – Candidate of Medical Sciences, Associate professor at the Nutrition Hygiene Department with a course in hygiene for children and teenagers (e-mail: Dmitriy-426@rambler.ru; tel.: +7(846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8044-9806>).

Olga V. Sazonova – Doctor of Medical Sciences, head of the Nutrition Hygiene Department with a course in hygiene for children and teenagers (e-mail: ov_2004@mail.ru; tel.: +7(846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4130-492X>).

Lyubov M. Borodina – Candidate of Medical Sciences, Associate professor at the Nutrition Hygiene Department with a course in hygiene for children and teenagers, Leading Researcher (e-mail: smlm@mail.ru; tel.: +7(846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-8254>).

Mikhail Yu. Gavryushin – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Nutrition Hygiene Department with a course in hygiene for children and teenagers, Leading Researcher (e-mail: muiltex555@yandex.ru; tel.: +7(846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0897-7700>).

6. Boyarskaya L.A., Vil'ms E.A., Turchaninov D.V. Hygienic substantiation of application of functional dairy products in the prevention of macro- and micronutrient deficiency. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 11, pp. 1095–1099 (in Russian).
7. Zhminchenko V.M., Gapparov M.M.G. Modern trends of research in nutritiology and nutrition hygiene. *Voprosy pitaniya*, 2015, no. 1, pp. 4–14 (in Russian).
8. Khotimchenko S.A., Bessonov V.V., Bagryantseva O.V., Gmoshinskii I.V. Safety of food products: new problems and ways of solution. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2015, no.4, pp. 7–14 (in Russian).
9. Klepikov O.V., Khatuaev R.O., Istomin A.V., Rumyantseva L.A. Regional features of food standards and health risks associated with chemical contamination of food. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 11, pp. 1086–1091 (in Russian).
10. Al-Saleh I., Abduljabbar M. Heavy metals (lead, cadmium, methylmercury, arsenic) in commonly imported rice grains (*Oryza sativa*) sold in Saudi Arabia and their potential health risk. *Int. J. Hyg. Environ Health*, 2017, vol. 220, no. 7, pp. 1168–1178. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.07.007
11. Fang Y., Sun X., Yang W., Ma N., Xin Z., Fu J., Liu X., Liu M. [et al.]. Concentrations and health risks of lead, cadmium, arsenic, and mercury in rice and edible mushrooms in China. *Food Chem.*, 2014, vol. 15, no. 147, pp. 147–151. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.09.116
12. Jiang Y., Zeng X., Fan X., Chao S., Zhu M., Cao H. Levels of arsenic pollution in daily foodstuffs and soils and its associated human health risk in a town in Jiangsu Province, China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2015, no. 122, pp. 198–204. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2015.07.018
13. Sadeghi F., Nasserli S., Yunesian M., Nabizadeh R., Mosaferi M., Mesdaghinia A. Carcinogenic and non-carcinogenic risk assessments of arsenic contamination in drinking water of Ardabil city in the Northwest of Iran. *J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard Subst. Environ.*, 2018, vol. 53, no. 5, pp. 421–429. DOI: 10.1080/10934529.2017.1410421
14. Lamteva T.V., Velikaya L.V., Gaidukova E.P., Platunin A.V. About contamination by nitrates of crop production. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*, 2018, no. 4, pp. 111–117 (in Russian).
15. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Khotimchenko S.A. Normative base for food quality and safety assessment. *Rossiiskii zhurnal vosstanovitel'noi meditsiny*, 2017, no. 2, pp. 74–120 (in Russian).
16. Liu J., Zhuo Z., Sun S., Ning X., Zhao S., Xie W., Wang Y., Zheng L. [et al.]. Concentrations of heavy metals in six municipal sludges from Guangzhou and their potential ecological risk assessment for agricultural land use. *Pol. J. Environ. Stud.*, 2015, vol. 24, no. 1, pp. 165–174. DOI: 10.15244/pjoes/28348
17. Perez-Vazquez F.J., Flores-Ramirez R., Ochoa-Martínez A.C., Carrizales-Yanez L., Ilizaliturri-Hernandez C.A., Moctezuma-Gonzalez J., Pruneda-Alvarez L.G., Ruiz-Vera T. [et al.] Human health risks associated with heavy metals in soil in different areas of San Luis Potosi, Mexico. *Hum. Ecol. Risk Assess.*, 2016, vol. 22, no. 2, pp. 323–336. DOI: 10.1080/10807039.2015.1064760
18. Kendir E., Kentel E., Sanin F.D. Evaluation of heavy metals and associated health risks in a metropolitan wastewater treatment plant's sludge for its land application. *Hum. Ecol. Risk Assess. Int.*, 2015, vol. 21, no. 6, pp. 1631–1643. DOI: 10.1080/10807039.2014.966590
19. Chen T.B., Huang Q.F., Gao D. [et al.]. Heavy metal concentrations and their decreasing trends in sewage sludges of China. *Acta Sci. Circumstantiate*, 2003, no. 23, pp. 561–569.
20. Popova A.Yu. Risk analysis as a strategic sphere in providing food products safety. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 4, pp. 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.01.eng
21. Zaitseva N.V., Tutelyan V.A., Shur P.Z., Khotimchenko S.A., Sheveleva S.A. Experience of justification of hygienic standards of food safety with the use of criteria for the risk for population health. *Gigiena i sanitariya*, 2014, no. 5, pp. 70–74 (in Russian).
22. Zaitseva N.V., Popova A.Yu., May I.V., Shur P.Z. Methods and technologies of health risk analysis in the system of state management under assurance of the sanitation and epidemiological welfare of population. *Gigiena i sanitariya*, 2015, no. 2, pp. 93–98 (in Russian).
23. Zaitseva N.V. Analysis of population health risks in the Russian Federation caused by food products contamination. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 4, pp. 13–23. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.02.eng
24. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Yu. Methodical approaches for health population risk estimation based evolution models. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2013, no. 1, pp. 4–6 (in Russian).

Gorbachev D.O., Sazonova O.V., Borodina L.M., Gavryushin M.Y. Analyzing health risks for employable population caused by food products contamination (experience gained in Samara region). *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 42–49. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.05.eng

Получена: 25.06.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019



РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА НЕДЕКЛАРИРОВАННОГО ДОБАВЛЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5 В БАД К ПИЩЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

И.Б. Перова, К.И. Эллер, Е.В. Тумольская

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240,
г. Москва, ул. Устьинский проезд, 2/14

Добавление недеklarированных синтетических ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) в биологически активные добавки (БАД) к пище растительного происхождения для увеличения потенции является серьезной проблемой. Такой вид фальсификации повышает терапевтический эффект продукта, который, как правило, не достигается только компонентами БАД к пище растительного происхождения. Синтетические иФДЭ-5 представлены как субстанциями официальных лекарственных препаратов (ЛП), так и их структурными аналогами. Потребление синтетических иФДЭ-5 в составе БАД к пище для увеличения потенции представляет опасность для здоровья потребителей из-за риска возникновения непредсказуемых или даже летальных побочных эффектов.

Выявлено содержание недеklarированных синтетических иФДЭ-5 в БАД к пище для мужчин. Объектами исследования являлись 175 БАД к пище, отобранных Роспотребнадзором в различных регионах РФ. Определение синтетических иФДЭ-5 в образцах проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием по разработанной нами и утвержденной Роспотребнадзором методике (МУК 4.1.3331-16).

Исследования показали, что 36 % БАД к пище для увеличения потенции содержат незаявленные синтетические иФДЭ-5, среди которых преобладают тадалафил и силденафил (42,9 и 28,6 % всех случаев фальсификации). Существенно реже встречались комбинации тадалафила с силденафилом, варденафилом или аналогами иФДЭ-5, а также сложные смеси из трех компонентов и более. Содержание тадалафила, варденафила и силденафила в БАД к пище составило от следовых количеств до концентраций, соответствующих рекомендуемым суточным дозам для этих ЛП и даже превышающих эти дозы. Среди аналогов иФДЭ-5 идентифицированы производные силденафила и тадалафила, количество которых варьировалось от 1,2 до 24,3 мг/капс.

Разработанная методика позволила обнаружить случаи фальсификации БАД к пище не только тадалафилом, варденафилом и силденафилом, но и аналогами синтетических иФДЭ-5.

Ключевые слова: БАД к пище, безопасность, риск для здоровья, синтетические ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, тадалафил, варденафил, силденафил, ВЭЖХ-ДМД-МС.

БАД к пище растительного происхождения для увеличения потенции, широко используемые во всем мире и считающиеся безопасными, являются наиболее частыми объектами фальсификации недеklarированными лекарственными субстанциями с целью повышения заявленной эффективности продукта. Они применяются для улучшения потенции при общем ослаблении организма, но неэффективны при эректильной дисфункции (ЭД), вызванной заболеваниями мочеполовой системы. Обычно в состав БАД к пище для увеличения потенции входят афродизиаки (экстракты горянки, женьшеня, лимонника, элеутерококка, йохимбе, дамианы и др.), простатопротекторы (экстракты сабельника, семян тыквы, пальмы сабаль, диоскореи, солодки, якорцев

и др.), антиоксиданты (коэнзим Q₁₀, экстракты гинкго двулопастного, томата, асаи и др.), витамины (особенно А, Е и РР) и микроэлементы (селен, цинк и др.). В то же время проведенные исследования показали, что наряду с декларированными растительными компонентами в БАД к пище для увеличения потенции обнаруживаются синтетические ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5).

Данная группа препаратов представляет собой селективные ингибиторы ц-ГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), которая метаболизирует ц-ГМФ в 5'-ГМФ в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, снабжающих пещеристые тела пениса (и стенки артерий в легких). Блокирование ФДЭ-5 сопровождается накоплением

© Перова И.Б., Эллер К.И., Тумольская Е.В., 2019

Перова Ирина Борисовна – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа (e-mail: Erin.Feather@yandex.ru; тел.: 8 (495) 698-53-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-1376>).

Эллер Константин Исаакович – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией метаболомного и протеомного анализа (e-mail: eller@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-54-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1046-4442>).

Тумольская Елена Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа (e-mail: tum.elena@mail.ru; тел.: 8 (495) 698-53-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3913-0799>).

ц-ГМФ, усилением эрекции в присутствии полового возбуждения и увеличением ее продолжительности. Таким образом, иФДЭ-5 используются для лечения ЭД, а также легочной гипертензии. На сегодняшний день в РФ зарегистрировано четыре лекарственных препарата (ЛП) группы иФДЭ-5: силденафил (Виагра[®], Pfizer), тадалафил (Сиалис[®], Elli Lilly), варденафил (Левитра[®], Bayer) и уденафил (Зидена[®], Dong-A Pharmaceutical Co. Ltd)¹. Последний также зарегистрирован в Южной Корее и Малайзии [1]. В США и на территории Европейского союза кроме тадалафила, варденафила и силденафила разрешен для применения в медицинской практике аванафил (Stendra[®], Vivus; Spedra[®], Mitsubishi Tanabe Pharma) [2]. Другим представителем ЛП группы иФДЭ-5 в Южной Корее является мироденафил (Mvix[®], SK Chemicals Life Science) [1]. В Бразилии для лечения ЭД применяют лоденафил карбонат (Helleva[®], Cristália Produtos Químico-cose Farmacêuticos) [3]. Химические структуры вышеперечисленных ЛП группы иФДЭ-5 изображены на рис. 1.

В ряде случаев фальсификации в БАД к пище были найдены структурные аналоги ЛП иФДЭ-5, которые не зарегистрированы в качестве фармацевтических субстанций, но оказывают то же фармакологическое действие. Начиная с 2003 г. появляются работы, в которых методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с диодно-матричным детектором (ДМД) и масс-спектрометрическими детекторами высокого и низкого разрешения, а также ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР были открыты и идентифицированы различные аналоги силденафила, тадалафила и варденафила [4–32]. Таким образом, к 2018 г. в БАД для увеличения потенции было обнаружено порядка 80 синтети-

ческих иФДЭ-5, среди которых преобладают аналоги силденафила [33].

Незаконное включение в состав БАД к пище синтетических субстанций представляет собой значительную угрозу для здоровья потребителей. В то время как для разрешенных для применения в медицинской практике иФДЭ-5 доступна информация о токсичности, противопоказаниях, побочных эффектах, максимальной разовой/суточной дозе, для большинства аналогов эта информация отсутствует. Противопоказаниями к приему иФДЭ-5 являются гиперчувствительность к этим препаратам и одновременный прием нитратов и других донаторов оксида азота. Меры предосторожности и ограничения в применении этой группы лекарств касаются мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, мужчин старше 71 года, с наследственными дегенеративными заболеваниями сетчатки глаза, предрасположенностью к приапизму. Кроме того, качество, эффективность и безопасность разрешенных для применения в медицинской практике иФДЭ-5 контролируются органами здравоохранения, в то время как у нелегально произведенных субстанций – никогда. Таким образом, потребление недеklarированных субстанций в составе БАД к пище может привести к возникновению серьезных побочных эффектов, особенно в случае с незарегистрированными в качестве фармацевтических субстанций аналогами, безопасность которых никогда не изучалась, и чье взаимодействие с лекарствами может быть непредсказуемым или даже смертельным.

Целью исследования является выявление содержания недеklarированных синтетических иФДЭ-5 БАД к пище для мужчин.

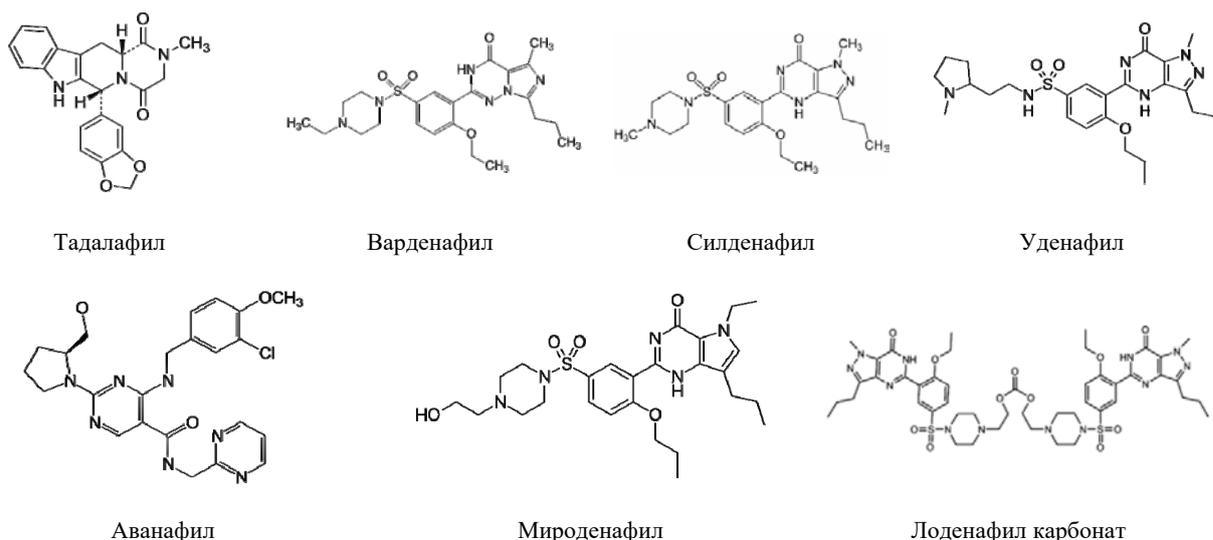


Рис. 1. Химические структуры иФДЭ-5

¹ Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 23.03.2019).

В целях защиты здоровья населения и обеспечения качества и безопасности БАД к пище для мужчин в 2015 г. Роспотребнадзор начал проведение исследования возможных случаев фальсификации синтетическими иФДЭ-5. Сложность аналитических задач, стоящих перед испытательными лабораториями при контроле БАД к пище для мужчин, обусловлена большим числом синтетических иФДЭ-5 (известно около 100 соединений, обнаружено в БАД к пище порядка 80), доступностью стандартных субстанций, изобретательностью недобросовестных производителей (добавление экзотических аналогов, смеси аналогов, включение иФДЭ-5 в оболочку капсулы), разнообразием матриц БАД к пище. В связи с этим возникла необходимость разработки новой методологии, позволяющей обнаружить синтетические иФДЭ-5 в многокомпонентном матрице БАД к пище, что является основной задачей исследования.

Материалы и методы. Исследования были проведены с помощью системы жидкостной хроматографии Agilent 1100, оснащенной дегазатором, бинарным насосом, термостатом колонок, термостатируемым автосамплером, диодно-матричным спектрофотометрическим детектором (ДМД) и времяпролетным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6210 LC/MS-TOF (Agilent Technologies, США), а также системы жидкостной хроматографии Ultimate 3000, оснащенной дегазатором, двумя трехканальными насосами, термостатом колонок, термостатируемым автосамплером, ДМД и тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором TSQ Endura (Thermo Fisher Scientific, США).

Объекты исследования: БАДы к пище для мужчин, в том числе для увеличения потенции, отобранные Роспотребнадзором в различных регионах России. Всего было проанализировано 175 образцов.

По заданию Роспотребнадзора нами была предложена и метрологически аттестована методика измерений массовой доли синтетических ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (тадалафила, варденафила и силденафила) в биологически активных добавках методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием, которая с 2016 г. имеет статус методических указаний МУК 4.1.3331-16².

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что 36 % БАД к пище для мужчин содержат недекларированные синтетические иФДЭ-5. Следует отметить, что использованная нами утвержденная методика измерений массовой доли

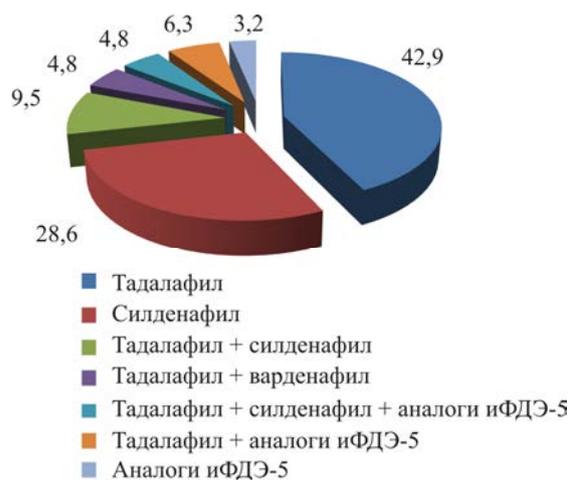


Рис. 2. Распределение случаев (%) фальсификации БАД к пище синтетическими иФДЭ-5

синтетических иФДЭ-5 позволила определить присутствие в БАД к пище не только тадалафила, варденафила и силденафила, но и ряда аналогов ЛП группы иФДЭ-5 с различными химическими структурами.

Варианты фальсификации БАД синтетическими иФДЭ-5 представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, основными недекларированными иФДЭ-5 в БАД к пище были тадалафил и силденафил (42,9 и 28,6 % всех случаев фальсификации соответственно). Типичные хроматограммы извлечений из БАД к пище, содержащих тадалафил, представлены на рис. 3.

Реже встречались комбинации тадалафила и силденафила (9,5 %), тадалафила и других синтетических иФДЭ-5 (6,3 %), а также тадалафила и варденафила (4,8 %) и тадалафила, силденафила и других синтетических иФДЭ-5 (4,8 %). Наименее распространены случаи фальсификации структурными аналогами ЛП группы иФДЭ-5, которые составляют всего 3,2 % всех случаев фальсификации.

Количество недекларированных синтетических иФДЭ-5 в БАД к пище варьировалось в широких пределах: от следовых концентраций (0,004–1,0 мг/капс. (таблетки, пилюли и т.д.)), которые не оказывают фармакологического действия, до концентраций, сопоставимых с рекомендуемыми суточными дозами для соответствующих ЛП или даже превышающих их (табл. 1).

Среди структурных аналогов ЛП группы иФДЭ-5, обнаруженных в БАД к пище, идентифицированы производные силденафила (гомосилденафил, тиосилденафил, гидроксигомосилденафил), тадалафила (аминотадалафил) и ацетилденафила – метоксиацетилденафил.

² МУК 4.1.3331-16. Методика измерений массовой доли синтетических ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (тадалафила, варденафила и силденафила) в биологически активных добавках методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием: методические указания [Электронный ресурс]. – М., 2016. – URL: http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=6314 (дата обращения: 23.03.2019).

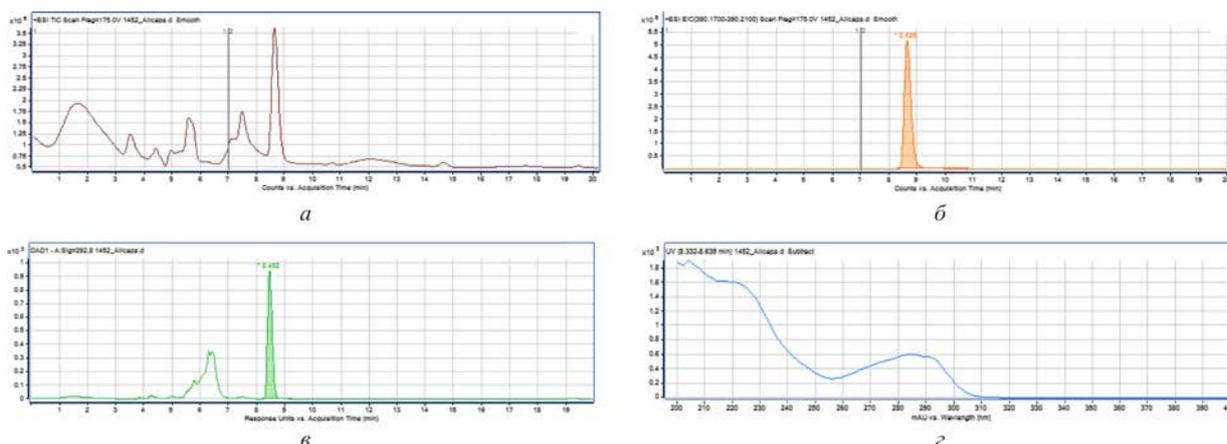


Рис. 3. Хроматограммы извлечения из БАД к пище, содержащего тадалафил:
a – полный ионный ток (ТИС); *б* – хроматограмма выделенного иона (ЕИС) тадалафила с m/z 390;
в – хроматограмма извлечения из БАД к пище при $\lambda = 292$ нм; *г* – УФ-спектр тадалафила в БАД к пище

Таблица 1

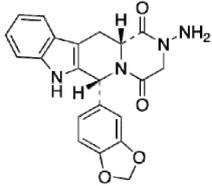
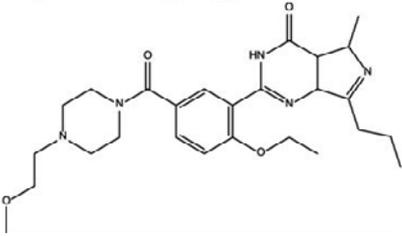
Рекомендуемые суточные дозы тадалафила, силденафила, варденафила и их количества, обнаруженные в исследованных БАД к пище

МНН ЛП группы иФДЭ-5	Рекомендуемая суточная доза, мг	Найдено в БАД к пище, мг/капс. (табл., пил.)
Тадалафил	5–20	0,004–26,7
Силденафил	25–100	0,001–115,8
Варденафил	5–20	0,1–14,0

Таблица 2

Структурные формулы, УФ-максимумы поглощения, молекулярные массы и массы протонированных ионов $[M + H]^+$ аналогов ЛП группы иФДЭ-5, обнаруженных в БАД к пище

Наименование аналога иФДЭ-5	Структурная формула	λ_{max} , нм	М, г/моль	$[M+H]^+$
Гомосилденафил	<chem>CCN1CCN(CC1)S(=O)(=O)c2ccc3c(c2)nc4c3nc(C)nc4</chem>	294	488,6	489
Тиосилденафил	<chem>CCN1CCN(CC1)S(=O)(=O)c2ccc3c(c2)nc4c3nc(C)nc4S</chem>	295, 355	490,6	491
Гидроксигомотиосилденафил	<chem>CCN1CCN(CC1)S(=O)(=O)c2ccc3c(c2)nc4c3nc(C)nc4S</chem>	295, 355	520,6	521

Аминотадалафил		270 плечо, 284, 292	390,39	391
Метоксиацетил-денафил		230, 280	496,6	497

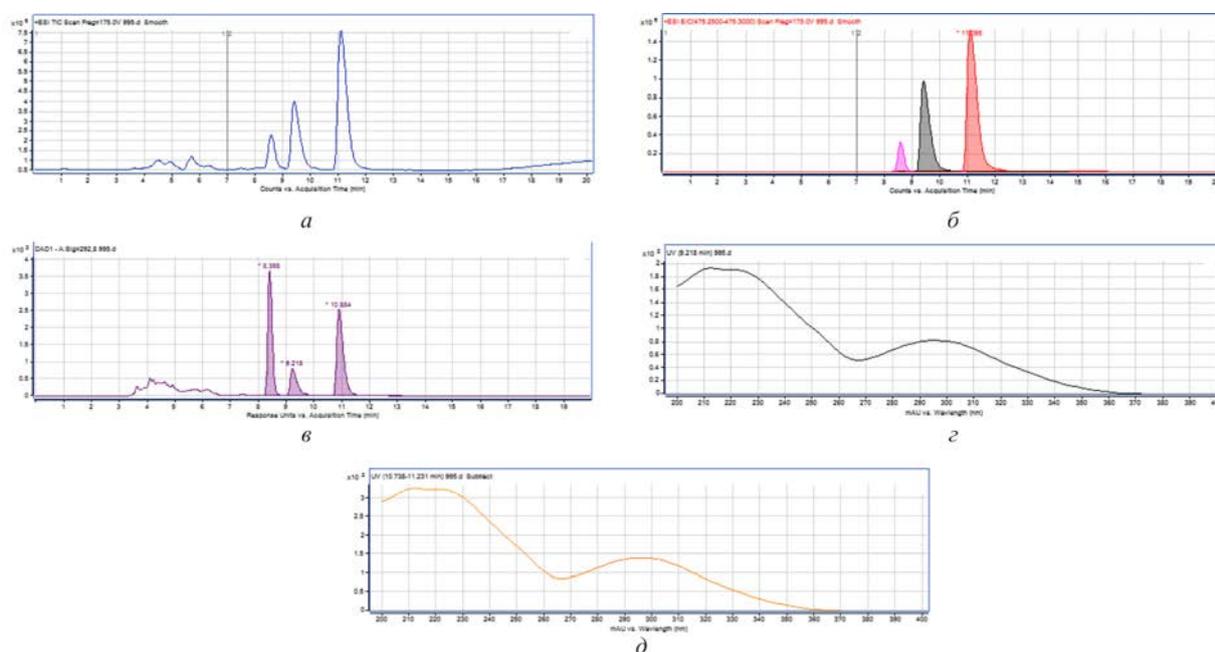


Рис. 4. Хроматограммы извлечения из БАД к пище, содержащего тадалафил, силденафил и гомосилденафил: *a* – полный ионный ток (ТИС); *б* – хроматограмма выделенных ионов (ЕИС) тадалафила с m/z 390 (8,6 мин), гомосилденафила с m/z 489 (9,4 мин) и силденафила с m/z 475 (11,1 мин); *в* – хроматограмма извлечения из БАД к пище при $\lambda=292$ нм. Время удерживания тадалафила 8,4 мин, гомосилденафила 9,2 мин и силденафила 10,9 мин; *г* – УФ-спектр гомосилденафила в БАД к пище; *д* – УФ-спектр силденафила в БАД к пище

Химические структуры, длины волн максимумов поглощения в УФ-области спектра, молекулярные массы и массы протонированных ионов этих соединений представлены в табл. 2.

Гомосилденафил был обнаружен в БАД к пище в количестве 1,2–1,8 мг/капс. (табл.) в комбинациях с тадалафилем и с тадалафилем и силденафилем. Типичная хроматограмма такой комбинации иФДЭ-5 изображена на рис. 4.

Другим вариантом фальсификации была комбинация гидроксигомосилденафила, концентрация которого составила 15,3 мг/капс., и производного ацетилденафила с тадалафилем. К самым

редким вариантам фальсификации (3,2 % всех случаев фальсификации) относится добавление в БАД к пище только одного аналога иФДЭ-5 – тиосилденафила или аминотадалафила, которые были обнаружены на уровне 24,3 и 12,2 мг/капс. соответственно. Поскольку аналоги иФДЭ-5 не проходили надлежащих исследований, то для них отсутствуют данные о действующих разовых и суточных фармакологических дозах, что затрудняет оценку риска потребления этих соединений в составе БАД к пище.

Выводы. В ходе исследований было показано, что утвержденная методика позволяет обнаружить

присутствие не только тадалафила, варденафила и силденафила, но и ряда структурных аналогов ЛП группы иФДЭ-5. Полученные данные используются при проведении государственной регистрации БАД к пище. В частности, в процессе санитарно-эпидемиологической экспертизы БАД к пище для мужчин обязательно проводится проверка наличия недеklarированных синтетических иФДЭ-5. Резуль-

таты исследований могут рассматриваться как информационная база для оценки потенциальных рисков здоровью.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Moon D.G. Evolution of PDE5 inhibitors in Korea // *Transl. Androl. Urol.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. AB041. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.s041
2. Huang S.A., Lie J.D. Phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors in the management of erectile dysfunction // *Pharmacy and Therapeutics.* – 2013. – Vol. 38, № 7. – P. 414–419.
3. Emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction / T.C. Peak, F.A. Yafi, P. Sangkum, W.J.G. Hellstrom // *Expert Opinion on Emerging Drugs.* – 2015. – Vol. 20. – P. 263–275.
4. Identification of a new analogue of sildenafil added illegally to a functional food marketed for penile erectile dysfunction / M.H. Shin, M.K. Hong, W.S. Kim, Y.J. Lee, Y.C. Jeong // *Food Addit. Contam.* – 2003. – Vol. 20, № 9. – P. 793–796.
5. Structure elucidation of sildenafil analogues in herbal products / L. Blok-Tip, B. Zomer, F. Bakker, K.D. Hartog, M. Hamzink, J. Ten Hove, M. Vredenburg, D. De Kaste // *Food Addit. Contam.* – 2004. – Vol. 21, № 8. P. – 737–748. DOI: 10.1080/02652030412331272467
6. Simultaneous determination of synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors found in a dietary supplement and pre-mixed bulk powders for dietary supplements using high-performance liquid chromatography with diode array detection and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry / P. Zou, S.S. Oh, P. Hou, M.Y. Low, H.L. Koh // *J. Chromatogr. A.* – 2006. – Vol. 1104, № 1–2. – P. 113–122. DOI: 10.1016/j.chroma.2005.11.103
7. Structure determination of new analogues of vardenafil and sildenafil in dietary supplements / H.J. Park, H.K. Jeong, M.I. Chang, M.H. Im, J.Y. Jeong, D.M. Choi, K. Park, M.K. Hong [et al.] // *Food Addit. Contam.* – 2007. – Vol. 24, № 2. – P. 122–129. DOI: 10.1080/02652030600983625
8. Identification of a novel vardenafil analogue in herbal product / Y.H. Lam, W.T. Poon, C.K. Lai, A.Y. Chan, T.W. Mak // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2008. – Vol. 46, № 4. – P. 804–807. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.12.004
9. Identification of benzamidenafil, a new class of phosphodiesterase-5 inhibitor, as an adulterant in a dietary supplement / P. Zou, P. Hou, S.S.Y. Oh, X. Ge, B.C. Bloodworth, M.Y. Low, H.L. Koh // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 255–259. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.01.004
10. Reepmeyer J.C., d'Avignon D.A. Structure elucidation of thioketone analogues of sildenafil detected as adulterants in herbal aphrodisiacs // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2009. – Vol. 49, № 1. – P. 145–150. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.10.007
11. 2D and 3D DOSY 1H-NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures: application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction / S. Balayssac, S. Trefi, V. Gilard, M. Malet-Martino, R. Martino, M.A. Delsuk // *J. Biomed. Anal.* – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 602–612. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.10.034
12. Separation and structural elucidation of a novel analogue of vardenafil included as an adulterant in a dietary supplement by liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry, infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance spectroscopy / H.M. Lee, C.S. Kim, Y.M. Yang, S.W. Kwon, B.J. Lee // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2011. – Vol. 54, № 3. – P. 491–496. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.09.022
13. The identification of a nitrosated prodrug of the PDE-5 inhibitor aildenafil in a dietary supplement: A Viagra with a pop / B.J. Venhuis, G. Zomer, M. Hamzink, H.D. Meiring, Y. Aubin, D. De Kaste // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 735–741. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.11.020
14. Lee H.M., Lee B.J. A novel approach to simultaneous screening and confirmation of regulated pharmaceutical compounds in dietary supplements by LC/MS/MS with an information-dependent acquisition method // *Food Addit. Contam. Part. A Chem. Anal. Control. Expo. Risk assess.* – 2011. – Vol. 28, № 4. – P. 396–407. DOI: 10.1080/19440049.2011.551947
15. Development and validation of an ultra-high-performance liquid chromatography-UV method for detection and quantification of erectile dysfunction drugs and some of their analogues found in counterfeit medicines / P.Y. Sacré, E. Deconinck, P. Chiap, J. Crommen, F. Mansion, E. Rozet, P. Courselle, J.O. De Beer // *J. Chromatogr. A.* – 2011. – Vol. 1218, № 37. – P. 6439–6447. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.07.029
16. Analysis of herbal dietary supplements for sexual performance enhancement: first characterization of propoxyphenyl-thiohydroxyhomosildenafil and identification of sildenafil, thiosildenafil, phentolamine and tetrahydropalmatine as adulterants / S. Balayssac, V. Gilard, C. Zedde, R. Martino, M. Malet-Martino // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2012. – Vol. 63. – P. 135–150. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.01.035
17. Identification of a novel sildenafil analogue in an adulterated herbal supplement / J. Vaysse, V. Gilard, S. Balayssac, C. Zedde, R. Martino, M. Malet-Martino // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2012. – Vol. 59. – P. 58–66. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.10.001
18. Structure elucidation of a novel analog of sildenafil detected as an adulterant in a dietary supplement using LC-UV and LC/MS / M. Sakamoto, T. Moriyasu, K. Minowa, K. Kishimoto, H. Kadoi, T. Hamano, H. Fukaya // *Journal of AOAC International.* – 2012. – Vol. 95, № 4. – P. 1048–1052.

19. Isolation and identification of new sildenafil analogues from dietary supplements / Y.-C. Liao, K.-C. Lai, C. Lee, Y.-C. Liu, Y.-L. Lin, D.Y.-C. Shin // *Journal of Food and Drug Analysis*. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 40–49. DOI: 10.6227/jfda.2013210105
20. Adulteration of purported herbal and natural sexual performance enhancement dietary supplements with synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors / N. Campbell, J.P. Clark, V.J. Stecher, J.W. Thomas, A.C. Callanan, B.F. Donnelly, I. Goldstein, J.C. Kaminetsky // *J. Sex Med.* – 2013. – Vol. 10, № 7. – P. 1842–1849. DOI: 10.1111/jsm.12172
21. Use of diffusion-ordered NMR spectroscopy and HPLC-UV-SPE-NMR to identify undeclared synthetic drugs in medicines illegally sold as phytotherapies / L.M. Silva, E.G. Filho, S.S. Thomasi, B.F. Silva, A.G. Ferreira, T. Venancio // *Magn Reson Chem.* – 2013. – Vol. 51, № 9. – P. 541–548. DOI: 10.1002/mrc.3984
22. Simultaneous determination of 38 phosphodiesterase-5 inhibitors in illicit erectile dysfunction products by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry / E.S. Lee, J.H. Lee, J.W. Kim, I.S. Hwang, S. Cho, S.Y. Han, J. Kim // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2013. – Vol. 83. – P. 171–178. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.05.009
23. Sildenafil and analogous phosphodiesterase type 5 (PDE 5) inhibitors in herbal food supplements sampled on the Dutch market / N.M. Reeuwijk, B.J. Venhuis, D. De Kaste, L.A.P. Hoogenboom, I.M.C.M. Rietjens, M.J. Martena // *Food Additives and Contaminants: Part A*. – 2013. – Vol. 30, № 12. – P. 2027–2034. DOI: 10.1080/19440049.2013.848294
24. Characterization of sildenafil analogs by MS/MS and NMR: a guidance for detection and structure elucidation of phosphodiesterase-5 inhibitors / C. Mustazza, A. Borioni, A.L. Rodomonte, M. Bartolomei, E. Antoniella, P. Di Martino, L. Valvo, I. Sestili [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2014. – Vol. 96. – P. 170–186. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.03.038
25. Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: analytical techniques and challenges / D.N. Patel, L. Li, X.W. Ge, M.-Y. Low, H.-L. Koh // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2014. – Vol. 87. – P. 176–190. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.04.037
26. Application of a high resolution benchtop quadrupole-Orbitrap mass spectrometry for the rapid screening, confirmation and quantification of illegal adulterated phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal medicines and dietary supplements / F. Shi, C. Guo, L. Gong, J. Li, P. Dong, J. Zhang // *Journal of Chromatography A*. – 2014. – Vol. 1344. – P. 91–98. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.12.030
27. Detection of a tadalafil analogue as an adulterant in a dietary supplement for erectile dysfunction / J. Ulloa, L. Sambrotta, F. Redko, O.N. Mazza, G. Garrido, E.F. Becher, L. Muschietti // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 152–157. DOI: 10.1111/jsm.12759
28. Rocha T., Amaral J.S., Oliveira P.B.P.P. Adulteration of dietary supplements by the illegal addition of synthetic drugs: A review // *Compr. Rev. Food. Sci. F.* – 2016. – Vol. 15. – P. 43–62.
29. Identification and quantification of an adulterant in a dietary supplement marketed for sexual enhancement / F. Redko, S. Flor, S. Lucangioli, J. Ulloa, R. Ricco, C. Fernandez, L. Sambrotta, L. Muschietti // *Journal of Advanced Pharmaceutical Science and Technology*. – 2018. – Vol. 1, № 4. – P. 25–33. DOI: 10.14302/issn.2328-0182.japst-18-2344
30. Unapproved pharmaceutical ingredients included in dietary supplements associated with US Food and Drug Administration warnings / J. Tucker, T. Fisher, L. Upjohn, D. Mazzera, M. Kumar // *JAMA Network Open*. – 2018. – Vol. 1, № 6. – P. e183337. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3337
31. Simultaneous analysis of 23 illegal adulterated aphrodisiac chemical ingredients in health foods and Chinese traditional patent medicines by ultrahigh performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry / X.-B. Wang, J. Zheng, J.-J. Li, H.-Y. Yu, Q.-Y. Li, L.-H. Xu, M.-J. Liu, R.-Q. Xian [et al.] // *Journal of Food and Drug Analysis*. – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 1138–1153. DOI: 10.1016/j.jfda.2018.02.003
32. Identification and quantification methodology for the analysis of suspected illegal dietary supplements: reference standard or no reference standard, that's the question / C. Vanhee, E. Tuenter, A. Kamugisha, M. Canfyn, G. Moens, P. Courselle, L. Pieters, E. Deconinck, V. Exarchou // *J. Forensic. Toxicol. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 7. DOI: 10.4172/2325-9841.1000156
33. A review of synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i) found as adulterants in dietary supplements / C.L. Kee, X. Ge, V. Gilard, M. Malet-Martino, M.Y. Low // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2018. – Vol. 147. – P. 250–277. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.07.031

Перова И.Б., Эллер К.И., Тумольская Е.В. Результаты скрининга недеklarированного добавления синтетических ингибиторов фосфодиэстеразы-5 в БАД к пище растительного происхождения // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 50–59. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.06

UDC 614.31.613.292.614.35.615.31.543.51.543.54.544.1.547.7.547.8

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.06.eng

Read
online

SCREENING RESULTS FOR NON-DECLARED SYNTHETIC PHOSPHODIESTERASE-5 INHIBITORS BEING ADDED TO DIETARY SUPPLEMENTS OF PLANT ORIGIN

I.B. Perova, K.I. Eller, E.V. Tumol'skaya

Federal research centre of nutrition and biotechnology, 2/14 Ustinskiy Proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

Non-declared addition of synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5 inhibitors) to dietary supplements (DS) of plant origin in order to stimulate potency is a serious problem. Such counterfeiting strengthens therapeutic effects produced by a product; similar effects can't occur only due to components of DS of plant origin. Synthetic PDE-5 inhibitors are both substances of official medications and their structural analogues. When synthetic PDE-5 inhibitors are consumed as components in DS in order to increase potency, it can be hazardous for consumers' health due to unpredictable or even lethal side effects.

Our research goal was to reveal concentrations of non-declared synthetic PDE-5 inhibitors in DS consumed by males. Our research objects were 175 DS selected by Rospotrebnadzor in different Russian regions. Synthetic PDE-5 inhibitors were detected in samples by HPLC with diode array spectrophotometric detection and MS-detection as per guidelines developed by us and approved on by Rospotrebnadzor (MG 4.1.3331-16).

Our research revealed that 36% of DS that were consumed to increase potency contained non-declared synthetic PDE-5 inhibitors with Tadalafil and Sildenafil being the most widely spread ones 42.9% and 28.6% of all counterfeit cases). Their combination or analogues of PDE-5 inhibitors were detected significantly less frequently; complicated mixtures containing three or more components were also rather rare. Contents of Tadalafil, Sildenafil, or Vardenafil in DS varied from trace quantities to concentrations that corresponded to recommended daily doses for these medications or even higher than such doses. We identified derivatives of Sildenafil and Tadalafil among PDE-5 inhibitors; their quantities varied from 1.2 mg/capsule to 24.3 mg/capsule.

The developed procedure allowed detecting counterfeited DS with not only Tadalafil, Sildenafil, or Vardenafil being added to them, but also analogues of synthetic PDE-5 inhibitors.

Key words: DS, safety, health risk, Synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors, Tadalafil, Vardenafil, Sildenafil, HPLC-DAD-MS.

References

1. Moon D.G. Evolution of PDE5 inhibitors in Korea. *Transl. Androl. Urol.*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. AB041. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.s041
2. Huang S.A., Lie J.D. Phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors in the management of erectile dysfunction. *Pharmacy and Therapeutics*, 2013, vol. 38, no. 7, pp. 414–419.
3. Peak T.C., Yafi F.A., Sangkum P., Hellstrom W.J.G. Emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2015, vol. 20, pp. 263–275.
4. Shin M.H., Hong M.K., Kim W.S., Lee Y.J., Jeong Y.C. Identification of a new analogue of sildenafil added illegally to a functional food marketed for penile erectile dysfunction. *Food Addit. Contam.*, 2003, vol. 20, no. 9, pp. 793–796.
5. Blok-Tip L., Zomer B., Bakker F., Hartog K.D., Hamzink M., Ten Hove J., Vredenburg M., De Kaste D. Structure elucidation of sildenafil analogues in herbal products. *Food Addit. Contam.*, 2004, vol. 21, no. 8, pp. 737–748. DOI: 10.1080/02652030412331272467
6. Zou P., Oh S.S., Hou P., Low M.Y., Koh H.L. Simultaneous determination of synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors found in a dietary supplement and pre-mixed bulk powders for dietary supplements using high-performance liquid chromatography with diode array detection and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 2006, vol. 1104, no. 1–2, pp. 113–122. DOI: 10.1016/j.chroma.2005.11.103

© Perova I.B., Eller K.I., Tumol'skaya E.V., 2019

Irina B. Perova – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Researcher at the Laboratory for Metabolomic and Proteome Analysis (e-mail: Erin.Feather@yandex.ru; tel.: +7 (495) 698-53-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-1376>).

Konstantin I. Eller – Doctor of Chemical Sciences, Head of the Laboratory for Metabolomic and Proteome Analysis (e-mail: eller@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-54-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1046-4442>).

Elena V. Tumol'skaya – Junior researcher at the Laboratory for Metabolomic and Proteome Analysis (e-mail: tum.elena@mail.ru; tel.: +7 (495) 698-53-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3913-0799>).

7. Park H.J., Jeong H.K., Chang M.I., Im M.H., Jeong J.Y., Choi D.M., Park K., Hong M.K. [et al.]. Structure determination of new analogues of vardenafil and sildenafil in dietary supplements. *Food Addit. Contam.*, 2007, vol. 24, no. 2, pp. 122–129. DOI: 10.1080/02652030600983625
8. Lam Y.H., Poon W.T., Lai C.K., Chan A.Y., Mak T.W. Identification of a novel vardenafil analogue in herbal product. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2008, vol. 46, no. 4, pp. 804–807. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.12.004
9. Zou P., Hou P., Oh S.S.Y., Ge X., Bloodworth B.C., Low M.Y., Koh H.L. Identification of benzamidenafil, a new class of phosphodiesterase-5 inhibitor, as an adulterant in a dietary supplement. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2008, vol. 47, no. 2, pp. 255–259. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.01.004
10. Reepmeyer J.C., d'Avignon D.A. Structure elucidation of thioketone analogues of sildenafil detected as adulterants in herbal aphrodisiacs. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2009, vol. 49, no. 1, pp. 145–150. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.10.007
11. Balayssac S., Trefi S., Gilard V., Malet-Martino M., Martino R., Delsuk M.A. 2D and 3D DOSY 1H-NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures: application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction. *J. Biomed. Anal.*, 2009, vol. 50, no. 4, pp. 602–612. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.10.034
12. Lee H.M., Kim C.S., Yang Y.M., Kwon S.W., Lee B.J. Separation and structural elucidation of a novel analogue of vardenafil included as an adulterant in a dietary supplement by liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry, infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011, vol. 54, no. 3, pp. 491–496. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.09.022
13. Venhuis B.J., Zomer G., Hamzink M., Meiring H.D., Aubin Y., De Kaste D. The identification of a nitrosated-prodrug of the PDE-5 inhibitor aildenafil in a dietary supplement: A Viagra with a pop. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011, vol. 54, no. 4, pp. 735–741. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.11.020
14. Lee H.M., Lee B.J. A novel approach to simultaneous screening and confirmation of regulated pharmaceutical compounds in dietary supplements by LC/MS/MS with an information-dependent acquisition method. *Food Addit. Contam. Part. A. Chem. Anal. Control Expo. Risk assess.*, 2011, vol. 28, no. 4, pp. 396–407. DOI:10.1080/19440049.2011.551947
15. Sacré P.Y., Deconinck E., Chiap P., Crommen J., Mansion F., Rozet E., Courselle P., De Beer J.O. Development and validation of an ultra-high-performance liquid chromatography–UV method for detection and quantification of erectile dysfunction drugs and some of their analogues found in counterfeit medicines. *J. Chromatogr. A*, 2011, vol. 1218, no. 37, pp. 6439–6447. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.07.029
16. Balayssac S., Gilard V., Zedde C., Martino R., Malet-Martino M. Analysis of herbal dietary supplements for sexual performance enhancement: first characterization of propoxyphenyl-thiohydroxyhomosildenafil and identification of sildenafil, thiosildenafil, phentolamine and tetrahydropalmatine as adulterants. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2012, vol. 63, pp. 135–150. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.01.035
17. Vaysse J., Gilard V., Balaýssac S., Zedde C., Martino R., Malet-Martino M. Identification of a novel sildenafil analogue in an adulterated herbal supplement. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2012, vol. 59, pp. 58–66. DOI:10.1016/j.jpba.2011.10.001
18. Sakamoto M., Moriyasu T., Minowa K., Kishimoto K., Kadoi H., Hamano T., Fukaya H. Structure elucidation of a novel analog of sildenafil detected as an adulterant in a dietary supplement using LC–UV and LC/MS. *Journal of AOAC International*, 2012, vol. 95, no. 4, pp. 1048–1052.
19. Liao Y.-C., Lai K.-C., Lee C., Liu Y.-C., Lin Y.-L., Shin D.Y.-C. Isolation and identification of new sildenafil analogues from dietary supplements. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2013, vol. 21, no. 1, pp. 40–49. DOI:10.6227/jfda.2013210105
20. Campbell N., Clark J.P., Stecher V.J., Thomas J.W., Callanan A.C., Donnelly B.F., Goldstein I., Kaminetsky J.C. Adulteration of purported herbal and natural sexual performance enhancement dietary supplements with synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J. Sex. Med.*, 2013, vol. 10, no. 7, pp. 1842–1849. DOI:10.1111/jsm.12172
21. Silva L.M., Filho E.G., Thomasi S.S., Silva B.F., Ferreira A.G., Venancio T. Use of diffusion-ordered NMR spectroscopy and HPLC–UV–SPE–NMR to identify undeclared synthetic drugs in medicines illegally sold as phytotherapies. *Magn. Reson. Chem.*, 2013, vol. 51, no. 9, pp. 541–548. DOI:10.1002/mrc.3984
22. Lee E.S., Lee J.H., Kim J.W., Hwang I.S., Cho S., Han S.Y., Kim J. Simultaneous determination of 38 phosphodiesterase-5 inhibitors in illicit erectile dysfunction products by liquid chromatography–electrospray ionization–tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2013, vol. 83, pp. 171–178. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.05.009
23. Reeuwijk N.M., Venhuis B.J., De Kaste D., Hoogenboom L.A.P., Rietjens I.M.C.M., Martena M.J. Sildenafil and analogous phosphodiesterase type 5 (PDE 5) inhibitors in herbal food supplements sampled on the Dutch market. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 2013, vol. 30, no. 12, pp. 2027–2034. DOI:10.1080/19440049.2013.848294
24. Mustazza C., Borioni A., Rodomonte A.L., Bartolomei M., Antoniella E., Di Martino P., Valvo L., Sestili I. [et al.]. Characterization of sildenafil analogs by MS/MS and NMR: a guidance for detection and structure elucidation of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2014, vol. 96, pp. 170–186. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.03.038
25. Patel D.N., Li L., Ge X.W., Low M.-Y., Koh H.-L. Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: analytical techniques and challenges. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2014, vol. 87, pp. 176–190. DOI:10.1016/j.jpba.2013.04.037
26. Shi F., Guo C., Gong L., Li J., Dong P., Zhang J. Application of a high resolution benchtopquadrupole–Orbitrap mass spectrometry for the rapid screening, confirmation and quantification of illegal adulterated phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal medicines and dietary supplements. *Journal of Chromatography A*, 2014, vol. 1344, pp. 91–98. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.12.030
27. Ulloa J., Sambrotta L., Redko F., Mazza O.N., Garrido G., Becher E.F., Muschietti L. Detection of a tadalafil analogue as an adulterant in a dietary supplement for erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 152–157. DOI:10.1111/jsm.12759

28. Rocha T., Amaral J.S., Oliveira P.B.P.P. Adulteration of dietary supplements by the illegal addition of synthetic drugs: A review. *Compr. Rev. Food Sci. F*, 2016, vol. 15, pp. 43–62.
29. Redko F., Flor S., Lucangioli S., Ulloa J., Ricco R., Fernandez C., Sambrotta L., Muschietti L. Identification and quantification of an adulterant in a dietary supplement marketed for sexual enhancement. *Journal of Advanced Pharmaceutical Science and Technology*, 2018, vol. 1, no. 4, pp. 25–33. DOI: 10.14302/issn.2328-0182.japst-18-2344
30. Tucker J., Fisher T., Upjohn L., Mazzer D., Kumar M. Unapproved pharmaceutical ingredients included in dietary supplements associated with US Food and Drug Administration warnings. *JAMA Network Open*, 2018, vol. 1, no. 6, pp. e183337. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3337
31. Wang X.-B., Zheng J., Li J.-J., Yu H.-Y., Li Q.-Y., Xu L.-H., Liu M.-J., Xian R.-Q. [et al.]. Simultaneous analysis of 23 illegal adulterated aphrodisiac chemical ingredients in health foods and Chinese traditional patent medicines by ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2018, vol. 26, no. 3, pp. 1138–1153. DOI: 10.1016/j.jfda.2018.02.003
32. Vanhee C., Tuentner E., Kamugisha A., Canfyn M., Moens G., Courselle P., Pieters L., Deconinck E., V.Exarchou. Identification and quantification methodology for the analysis of suspected illegal dietary supplements: reference standard or no reference standard, that's the question. *J. Forensic. Toxicol. Pharmacol.*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 7. DOI:10.4172/2325-9841.1000156
33. Kee C.L., Ge X., Gilard V., Malet-Martino M., Low M.Y. A review of synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i) found as adulterants in dietary supplements. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2018, vol. 147, pp. 250–277. DOI:10.1016/j.jpba.2017.07.031

Perova I.B., Eller K.I., Tumol'skaya E.V. Screening results for non-declared synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors being added to dietary supplements of plant origin. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 50–59. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.06.eng

Получена: 29.08.2019

Принята: 02.09.2019

Опубликована: 30.09.2019



ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ВОЗДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КАК ОДИН ИЗ НИХ

И. Бострум¹, Т. Ризе^{2,3}, К. Бьёрневик^{2,3}, К.-М. Мур^{2,3},
М. Паглиатти^{2,4}, К. Вольфзон⁵, А.-М. Ландблом^{1,6}

¹Университет Линчёпинга, Швеция, SE-581 83, г. Линчёпинг

²Университет Бергена, Норвегия, 5020, г. Берген, Калфарвейен, 31

³Норвежский центр изучения рассеянного склероза, Университетская больница Хаукеланда, Норвегия, 5020, г. Берген, 7804

⁴Университет Феррары, Италия, 44121, г. Феррара, Виа Людовико Ариосто, 35

⁵Центр здоровья Университета Мак-Гилла, Канада, QC H4A 3J1, Монреаль, Первис Холл, 1020

⁶Университет Упсалы, Швеция, г. Упсала, 752 36

Результаты, полученные в предыдущих исследованиях, посвященных взаимосвязи между воздействием органических растворителей и риском развития рассеянного склероза, не всегда согласуются друг с другом.

Изучена взаимосвязь между воздействием органических растворителей и риском развития рассеянного склероза, а также возможные взаимоотношения между воздействием органических растворителей и курением, инфекционным мононуклеозом и количеством витамина D в организме.

Данное исследование является частью международного исследования «случай – контроль», посвященного влиянию внешних факторов на развитие рассеянного склероза. В исследовании приняли участие две популяционные выборки в Швеции и Норвегии, первая из которых состояла из 1197 пациентов, страдающих рассеянным склерозом («случай»), а вторая включала 2361 здорового человека («контроль»), случайным образом подобранных из баз данных населения и соответствующих «случаям» по полу и возрасту. Мы определяли, какому воздействию органических растворителей участники подвергались в прошлом; болели ли они когда-либо инфекционным мононуклеозом; насколько активный образ жизни они вели и проводили ли время на свежем воздухе (витамин D), а также их отношение к курению. Взаимосвязь между заболеванием и воздействием оценивалась по ОШ с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ) с помощью логистической регрессии.

Было установлено, что воздействие органических растворителей связано с повышенным риском развития МС, ОШ 1,51 (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,19–1,90, $p = 0,001$); скорректированное ОШ составило 1,36 (95%-ный ДИ: 1,05–1,75, $p = 0,020$). Скорректированные ОШ для различных комбинаций факторов, включающих воздействие растворителей и другие факторы риска, такие, как курение, инфекционный мононуклеоз и недостаток витамина D, выявили повышенный риск рассеянного склероза. Повышенный риск этого заболевания, связанный с воздействием органических растворителей, не был выявлен для лиц, заявивших о ранее перенесенном инфекционном мононуклеозе, ОШ 1,03 (95%-ный ДИ: 0,48–2,19).

Повышенный риск, как кажется, наблюдается только для случаев сочетания курения с низким статусом витамина D.

Ключевые слова: рассеянный склероз, факторы риска, органические растворители, курение, инфекционный мононуклеоз, витамин D.

Существует несколько внешних факторов, которые увеличивают риск развития рассеянного склероза (РС): вирус Эпштейна – Барр (ЭБВ), курение [1], низкий уровень витамина D [2] и воздей-

ствии солнечного света, ожирение [3]. Воздействие органических растворителей тоже изучалось учеными с точки зрения возможности вызывать РС, но результаты подобных исследований были в опреде-

© Бострум И., Ризе Т., Бьёрневик К., Мур К.-М., Паглиатти М., Вольфзон К., Ландблом А.-М., 2019

Бострум Ингер – кандидат медицинских наук, научный сотрудник подразделения неврологии отдела клинической и экспериментальной медицины (e-mail: inger.bostrom@liu.se).

Ризе Тронд – профессор отдела общего здравоохранения и первичного медицинского обслуживания (e-mail: trond.riise@uib.no).

Бьёрневик Кьетил – кандидат медицинских наук, профессор отдела общего здравоохранения и первичного медицинского обслуживания (e-mail: kjetil.bjornevik@uib.no).

Мур Кьелл-Мортен – профессор отдела клинической медицины (e-mail: kjell-morten.myhr@uib.no).

Паглиатти Маура – доцент отдела биомедицинских и специализированных хирургических исследований, секция клинической неврологии (e-mail: maura.pugliatti@unife.it).

Вольфзон Кристина – профессор отдела эпидемиологии, биостатистики и профессиональной гигиены (e-mail: christina.wolfson@mcgill.ca).

Ландтблом Анна-Мария – профессор отделения неврологии (e-mail: anne-marie.landtblom@neuro.uu.se).

ленной степени противоречивы. Вероятно, для некоторых факторов риска существует определенный временной интервал, при котором организм уязвим для воздействия. Например, для вируса Эпштейна – Барр интервалом является период после детского возраста, а для ожирения – подростковый возраст [4].

Исследования, посвященные воздействию растворителей, начали проводиться очень давно, с наблюдений Амадуччи над сапожниками во Флоренции. В конечном итоге был выполнен ряд исследований «случай – контроль», и в большом числе подобных работ отношение шансов было равно примерно 2. U. Flodin et al. [5] и A.M. Landtblom et al. [6] в своих исследованиях «случай – контроль» выявили повышенный риск развития РС для мужчин вследствие производственного воздействия растворителей, особенно в совокупности со сваркой.

Метаанализ тринадцати небольших исследований, проведенный в 1996 г., выявил взаимосвязь между органическими растворителями и РС в 10 из них, причем риск РС был в два раза выше для людей, подвергающихся воздействию органических растворителей. A.M. Landtblom et al. [7] также попытались выяснить, существуют ли какие-либо клинические или радиологические различия между пациентами с РС, подвергавшимися воздействию органических растворителей, и пациентами, у которых не было контактов с подобными веществами. Они обнаружили, что между двумя группами не было никаких клинических различий, но среди тех пациентов, кто подвергался воздействию органических растворителей, с помощью МРТ было выявлено значительно большее число лиц с гипointенсивностью подкорковых ядер, чем среди тех, кто не контактировал с ними, хотя подобные явления в подкорковых ядрах наблюдались и среди интактных пациентов.

A.M. Landtblom et al. [8] сравнили пациентов с РС, подвергавшихся воздействию органических растворителей, и тех, кто не подвергался подобному воздействию, с целью выяснить, присутствуют ли различия в их метаболизме, связанном с органическими растворителями. Они изучили наличие пациентов со слабым метаболизмом GSTM1 и CYP2D6 в двух группах, но не обнаружили никаких различий между ними [9]. Исследование, проведенное с помощью значительной базы данных о производственном воздействии на мужчин в период с 1970 по 1980 г., не выявило никаких взаимосвязей между РС и воздействием органических растворителей на рабочем месте [10]. Недавнее исследование, проведенное по методу «случай – контроль» также не выявило зависимости РС от воздействия органических растворителей [11].

Исследование, проведенное С. Barragan-Martinez et al. [12] в 2012 г., было посвящено взаимосвязи между органическими растворителями и аутоиммунными заболеваниями. Они обнаружили взаимосвязь между воздействием органических веществ и первичным системным васкулитом, системным

склерозом и рассеянным склерозом. Они изучили 15 исследований РС и воздействия различных органических растворителей. Половина этих исследований была также включена в обзор, проведенный A.M. Landtblom et al. в 1996 г. С. Barragan-Martinez et al. обнаружили незначительный, но значимо повышенный риск развития РС после воздействия органических растворителей, отношение шансов было равно 1,53 (95%-ный ДИ: 1,03–2,29).

Так как многие анестезирующие средства связаны с органическими растворителями, и трихлорэтилен в прошлом использовался как анестезирующее средство [13], ученые пытались определить, существует ли взаимосвязь между экспозицией анестезирующих средств и повышенным риском РС. В 1988 г. Noseworthy сообщил о двух пациентах, отравившихся трихлорэтиленом, которым первоначально был ошибочно поставлен диагноз РС вследствие похожих симптомов. У обоих пациентов результаты МРТ были вполне удовлетворительны, и клиническая картина не в полной мере указывала на РС [14]. Обширное исследование, объектом которого были моряки, подверженные воздействию три- и тетрахлорэтилена в питьевой воде в период с 1975 по 1985 г., не выявило никакой взаимосвязи с РС. Уровни трихлорэтилена были ниже, чем обнаруженные уровни воздействия в промышленности в тот же самый период, кроме того, период воздействия был довольно коротким [15].

С одной стороны, A.M. Landtblom et al. [16] отметили тенденцию более высокой кумулятивной заболеваемости РС среди медсестер-анестезисток по сравнению с учителями, но данные были значимы в период 1990–2000 гг., и обнаруженный незначительный риск был почти в два раза выше среди медсестер-анестезисток, чем среди других медсестер. С другой стороны, E. Stenager et al. [17] не смогли обнаружить повышенный риск РС для медсестер-анестезисток по сравнению с ожидаемой заболеваемостью в сопоставимой группе населения. Это не удалось и A.K. Hedstrom et al. [18] в более позднем исследовании, в котором они также рассматривали медсестер как отдельную группу, подвергшуюся воздействию в период до 1985 г.

В недавно опубликованной статье A.K. Hedstrom et al. [19] был описан значительно повышенный риск РС, вызванный воздействием органических растворителей, ОШ 1,5 (95%-ный ДИ 1,2–1,8). Они также проанализировали ОШ для различных комбинаций генетических факторов риска (DRB1*15 и HLA-A*02), курения и воздействия органических растворителей. ОШ, равное 30,3, было обнаружено для пациентов с HLA-DRB1*15 и недостатком HLA-A*02, подвергавшихся воздействию органических растворителей, и к тому же курящих. Однако следует заметить, что число случаев и контролей было очень незначительным – 40 относительно 5.

Цель исследования – проанализировать риск РС после воздействия органических растворителей

и возможное взаимодействие между воздействием растворителей и курением, воздействием растворителей и ЭБВ, воздействием растворителей и витамином D.

Материалы и методы. *План исследования.* Исследование является частью Международного исследования «случай – контроль», посвященного влиянию внешних факторов на развитие рассеянного склероза. Целью данного международного исследования является изучение влияния экспозиции факторов риска, внешних воздействий и образа жизни в раннем детском возрасте на заболеваемость РС и выявление возможных различий в уровнях риска для разных популяционных групп с помощью традиционных методик. Оно проводится на определенных географических территориях в Европе (Норвегия, Италия, Сербия и Швеция) и в Канаде. Структура и методы исследования изложены в работе S. Magalhaes et al. [20].

Объект исследования и территория. Данное исследование было осуществлено с помощью участников из Швеции и Норвегии в возрасте 18 лет и старше. «Случаи» были отобраны из баз данных по пациентам с РС. Для каждого «случая» методом случайной выборки из баз данных населения были подобраны четыре «контроля», соответствующие ему по полу и возрасту в каждом регионе исследования. Доля лиц, согласившихся принять участие в исследовании, составила 68 и 70 % в группе «случаи» для Швеции и Норвегии соответственно. Доля лиц, давших согласие на участие в группе «контроли», была сходна в Швеции и Норвегии (37 и 36 %).

Воздействие. Информация о воздействии была собрана с помощью созданного нами оригинального опросника. Он включал 10 вопросов о возможной производственной экспозиции: машинное масло, смазочно-охлаждающая жидкость, формовочное масло, гидравлическое масло, турбинное масло, асфальт, буровой раствор, сырая нефть, анестезирующие газы и органические растворители (например, растворители, трихлорэтилен, бензин-растворитель, толуол, стирол, ксилол и подобные вещества). Предложенные варианты ответов были «Нет», «Не знаю» и «Да». Опрашиваемые сообщали, в каком возрасте они впервые подвергались воздействию, в течение какого периода времени и вследствие выполнения какого рода работ возникло данное воздействие.

Статус курильщика был оценен по следующим категориям: «Был опытный» и «Никогда не курил», возраст начала курения, общий стаж курения в годах и количество сигарет, выкуриваемых ежедневно в разных возрастных группах между 11 и 30 годами.

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, оценивалась по наличию инфекционного мононуклеоза (ИМ) в анамнезе. Опрашиваемые отвечали «Да», «Нет» и «Не помню». Они также указывали возраст, в котором обнаруживалось заболевание.

Для определения статуса витамина D использовались вопросы о времени, проведенном вне помеще-

ния: опрашиваемые, разделенные на разные возрастные группы, отвечали «Мало (1)», «Средне (2)», «Очень много (3)», «Почти все время (4)».

Статистический анализ. Взаимосвязь между заболеванием и воздействием оценивалась по ОШ с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ) с помощью логистической регрессии.

Всем «контролям» был случайным образом назначен индексный возраст, основанный на распределении возраста возникновения заболевания в группе «случаи».

Контакт с растворителями или определенные поведенческие тенденции, которые возникли после того, как был диагностирован РС, или в возрасте старше индексного, не рассматривались как экспозиция факторов риска. Период экспозиции для растворителей, курения и ИМ должен был начаться до того момента, когда пациенту был поставлен диагноз РС. Все анализы были скорректированы на возраст и пол.

Чтобы учесть время, активно проведенное вне помещения в течение всего подросткового периода, были использованы возрастные интервалы «16–18», так как в предыдущих исследованиях, посвященных РС, было показано, что именно в этом периоде риск возникновения РС наиболее велик. Были добавлены значения оригинальных переменных (от 1 до 4), и новые переменные выглядели следующим образом: «В помещении» (от 1 до 2) и «Вне помещения» (от 3 до 4).

Результаты и их обсуждение. Всего в исследовании проанализированы ответы 3558 человек, из них 1197 – «случай» и 2361 – «контроль».

На вопросы о профессиональной деятельности, связанной с органическими растворителями, ответили 3457 участников (97,2 %). Ответ «Да» выбрали 408 человек, ответ «Нет» – 2926, ответ «Не знаю» – 123 человека, а 101 участник пропустили этот вопрос. Среди тех участников, что сообщили о контакте с органическими растворителями на своем рабочем месте, было больше мужчин, чем женщин.

Всего на вопрос о курении ответил 3461 человек (97,3 %), «Да» – 1879, «Нет» – 1582, 97 участников пропустили этот вопрос.

3447 участников опроса (96,9 %) ответили на вопрос о ИМ: «Да» – 403, «Нет» – 2872, «Не помню» – 172; 111 опрошенных не ответили на вопрос. 3463 участников активно проводили время вне помещения (97,3 %).

Как показали данные, собранные в Швеции и Норвегии, воздействие органических растворителей было связано с РС. ОШ для риска РС составило 1,51 (95%-ный ДИ: 1,19–1,90, $p = 0,001$, в пересчете с учетом ИМ, курения и времени, проведенного в помещении (фиктивная переменная для оценки низкого уровня витамина D), ОШ было равно 1,36 (95%-ный ДИ: 1,05–1,75, $p = 0,020$). Для мужчин ОШ равнялось 1,42 (95%-ный ДИ: 1,00–2,02, $p = 0,050$), для женщин – 1,24 (95%-ный ДИ: 0,85–1,82, $p = 0,267$).

Таблица 1

Скорректированное отношение шансов для риска РС для различного сочетания воздействия органических растворителей, курения, инфекционного мононуклеоза (ИМ) и витамина D

Параметр	Случаи, абс. (%)	Контроли, абс. (%)	ОШ (95%-ный ДИ)	<i>p</i>
Обе страны				
Нет – растворители, Нет – курение	356 (33,5)	1041 (48,7)	1,00 (референтный уровень)	
Да – растворители, Нет – курение	38 (3,6)	98 (4,6)	1,12 (0,75–1,67)	0,582
Нет – растворители, Да – курение	560 (52,6)	896 (41,9)	1,91 (1,63–2,25)	0,000
Да – растворители, Да – курение	110 (10,3)	103 (4,8)	3,21 (2,36–4,36)	0,000
Нет – растворители, Нет – ИМ	725 (72,1)	1689 (83,7)	1,00 (референтный уровень)	
Да – растворители, Нет – ИМ	116 (11,5)	172 (8,5)	1,49 (1,15–1,94)	0,003
Нет – растворители, Да – ИМ	149 (14,8)	142 (6,0)	2,35 (1,83–3,02)	0,000
Да – растворители, Да – ИМ	16 (1,6)	16 (0,7)	2,17 (1,08–4,39)	0,030
Нет – растворители, высокий уровень витамина D	432 (39,5)	987 (46,0)	1,00 (референтный уровень)	
Да – растворители, высокий уровень витамина D	72 (6,6)	140 (6,5)	1,12 (0,82–1,53)	0,486
Нет – растворители, низкий уровень витамина D	511 (46,7)	955 (44,5)	1,26 (1,07–1,47)	0,005
Да – растворители, низкий уровень витамина D	79 (7,2)	62 (2,9)	2,87 (2,02–4,10)	0,000

Таблица 2

Взаимосвязь между курением, инфекционным мононуклеозом, уровнем витамина D и риском рассеянного склероза в разрезе страт каждой экспозиции

Данные	ОШ (95%-ный ДИ) для РС для участников, контактировавших с органическими растворителями					
	Некурящие	Курящие	Не было ИМ	Перенесенный ИМ	Вне помещения (высокий витамин D)	В помещении (низкий витамин D)
<i>p</i>	1,17	1,62	1,48	1,03	1,11	2,31
	0,453	0,002	0,004	0,945	0,526	0,000

Расчет ОШ, связанного с различными сочетаниями воздействия растворителей и курения, воздействия растворителей и ИМ, воздействия растворителей и времени проведенного вне помещения (витамин D), выявил повышенный риск РС. Для сочетания воздействия растворителей и курения, воздействия растворителей и низкого уровня витамина D были рассчитаны ОШ 3,2 (95%-ный ДИ 2,36–4,36, $p = 0,000$) и ОШ 2,87 (95%-ный ДИ 2,02–4,10, $p = 0,000$) соответственно (табл. 1).

Табл. 2 показывает последствия взаимодействия между факторами риска с учетом оценки эффекта, произведенного каждой из трех переменных экспозиции (курение, инфекционный мононуклеоз (ИМ), уровень витамина D) на экспозицию органическими растворителями. Оценка сочетания с курением и низким уровнем витамина D выявила значимо повышенный риск. Значимо повышенный риск был выявлен также для тех участников опроса, кто заявил об отсутствии ИМ в своем анамнезе.

В нашем анализе было 154 случая взаимодействия с органическими растворителями; 100 участников дали пояснения, в рамках какой профессиональной деятельности это произошло. Чаще всего подобный контакт возникал в процессе окраски автомобилей, в работе механиков, во время лабораторных исследований, в типографиях, в работе парикмахеров и художников.

Вызывает интерес возможность рассмотреть механизмы, которые, вероятно, связаны с эффектами, производимыми воздействием органических растворителей на риск РС. В качестве фактора, вызывающего повышенный риск, предполагается влияние на гемэнцефалический барьер, что, возможно, приводит к проникновению иммунокомпетентных клеток в центральную нервную систему. Вследствие того, что воздействие органических растворителей выглядит особенно губительным для курящих людей, следует внимательно изучить локальное воспаление, вызванное пристрастием к курению как обязательную переменную, еще более увеличивающую риск РС.

В скандинавских странах контакт с органическими растворителями в наши дни возникает довольно редко вследствие более строгих гигиенических требований. Наше исследование в большей степени касается ретро-периода, а его участники, в основном, люди старшего возраста. Однако в других странах мира экспозиция органическими растворителями до сих пор является серьезной проблемой здравоохранения. Кроме того, наше исследование может помочь лучше понять механизмы патогенеза РС.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Negative interaction between smoking and EBV in the risk of multiple sclerosis: The EnvIMS study / K. Bjørnevik, T. Riise, I. Bostrom, I. Casetta, M. Cortese, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman [et al.] // *Mult. Scler.* – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 1018–1024. DOI: 10.1177/1352458516671028
2. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study / K. Bjørnevik, T. Riise, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman, A.M. Landtblom [et al.] // *Mult. Scler.* – 2014. – Vol. 20, № 8. – P. 1042–1049. DOI: 10.1177/1352458513513968
3. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: The EnvIMS study / K. Wesnes, T. Riise, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman, A.M. Landtblom [et al.] // *Mult. Scler.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 388–395. DOI: 10.1177/1352458514546785
4. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis // *Nature.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 25–36. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.187
5. Multiple sclerosis, solvents and pets / U. Flodin, B. Soderfeldt, H. Noorlind-Brage, M. Fredriksson, O. Axelson // *Arch Neurol.* – 1988. – Vol. 45, № 6. – P. 620–623. DOI: 10.1001/archneur.1988.00520300038015
6. Multiple sclerosis and exposure to solvent, ionizing radiation and animals / A.M. Landtblom, U. Flodin, M. Karlsson, S. Palhagen, O. Axelson, B. Soderfeldt // *Scand. J. Work. Environ. Health.* – 1993. – Vol. 19, № 6. – P. 399–404.
7. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence / A.M. Landtblom, U. Flodin, B. Soderfeldt, C. Wolfson, O. Axelson // *Epidemiology.* – 1996. – Vol. 7, № 4. – P. 429–433.
8. Hypointensity in T2-weighted images of the basal ganglia in solvent-exposed patients with multiple sclerosis: clinical, MRI and CSF characteristics / A.M. Landtblom, K.A. Thuomas, L. Sjoqvist, U. Flodin, F.H. Nyland, B. Soderfeldt // *Neurol. Sci.* – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 2–9. DOI: 10.1007/s100720300014
9. Multiple sclerosis and exposure to organic solvents, investigated by genetic polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 enzyme systems / A.-M. Landtblom, M. Wastenson, A. Ahmadi, P. Soderkvist // *Neurol. Sci.* – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 248–251. DOI: 10.1007/s10072-003-0148-5
10. Mortensen J.T., Bronnum-Hansen H., Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents // *Epidemiology.* – 1998. – Vol. 9, № 2. – P. 168–171.
11. Heavy metals, organic solvents and multiple sclerosis: an exploratory look at gene-environment interactions / M.D. Napier, C. Poole, G.A. Statten, A. Ashley-Koch, R.A. Marrie, D.M. Williamson // *Arch. Environ. Occup. Health.* – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 26–34. DOI: 10.1080/19338244.2014.937381
12. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis / C. Barragan-Martinez, C.A. Speck-Hernandez, G. Montoya-Ortiz, R.D. Mantilla, J.-M. Anaya, A. Rojas-Villarraga // *PLoS ONE.* – Vol. 7, № 12. – P. e51506. DOI: 10.1371/journal.pone.0051506
13. Flodin U., Landtblom A.-M., Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anaesthetics // *Occup. Environ. Med.* – 2003. – Vol. 60, № 1. – P. 66–68. DOI: 10.1136/oem.60.1.66
14. Noseworthy J.H. Trichlorethylene poisoning mimicking multiple sclerosis // *Le journal Canadien des sciences neurologiques.* – 1988. – Vol. 15, № 1. – P. 87–88.
15. Evaluation of mortality among marines and navy personnel exposed to contaminated drinking water at USMC base Camp Lejeune: a retrospective cohort study [Электронный ресурс] / F.J. Bove, P.Z. Ruckart, M. Maslia, T.C. Larson // *Environmental Health.* – 2014. – URL: <http://www.ehjournal.net/content/13/1/10> (дата обращения: 03.05.2019) DOI: 10.1186/1476-069X-13-10
16. The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study / A.M. Landtblom, M. Tondel, P. Hjalmarsson, U. Flodin, O. Axelson // *Occup. Environ. Med.* – 2006. – Vol. 63. – P. 387–389. DOI: 10.1136/oem.2005.024604
17. Stenager E., Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N. Risk of multiple sclerosis in nurse anaesthetists // *Multiple sclerosis.* – 2003. – Vol. 9, № 4. – P. 427–428. DOI: 10.1191/1352458503ms941xx
18. Exposure to anaesthetic agents does not affect multiple sclerosis risk / A.K. Hedstrom, J. Hillert, T. Olsson, L. Alfredsson // *European Journal of Neurology.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 735–739. DOI: 10.1111/ene.12098
19. Organic solvents and MS susceptibility, Interaction with MS risk HLA genes / A.K. Hedstrom, O. Hossjer, M. Katsoulis, I. Kockum, T. Olsson, L. Alfredsson // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91, № 5. – P. e455–e462. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005906
20. The EnvIMS study: Design and methodology of an international case-control study of environmental risk factors in multiple sclerosis / S. Magalhaes, M. Pugliatti, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman, A.M. Landtblom [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 173–181. DOI: 10.1159/000381779

Внешние факторы риска рассеянного склероза и воздействие органических растворителей как один из них / И. Бострум, Т. Ризе, К. Бьёрневик, К.-М. Мур, М. Паглиатти, С. Вольфзон, А.-М. Ландблом // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 60–66. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.07

ENVIRONMENTAL FACTORS IN MULTIPLE SCLEROSIS, FOCUSING EXPOSURE TO ORGANIC SOLVENTS

I. Boström¹, T. Riise^{2,3}, K. Bjørnevik^{2,3}, K.-M. Myhr^{2,3},
M. Pugliatti^{2,4}, C. Wolfson⁵, A.-M. Landtblom^{1,6}

¹University of Linköping, Linköping, SE-581 83, Sweden

²University of Bergen, 31, Kalfarveien, 5020, Bergen, Norway

³The Norwegian Multiple Sclerosis Competence Center, Haukeland University Hospital, 5020, Bergen, 7804, Norway

⁴University of Ferrara, Via Ludovico Ariosto 35, 44121 Ferrara, Italy

⁵Research Institute of the McGill University Health Centre, Purvis Hall, 1020 Pine Avenue West Montreal, QC, Canada

⁶Uppsala University, 751 85 Uppsala, Sweden

Results obtained in previous studies on the relationship between exposure to organic solvents and risk of multiple sclerosis are not entirely consistent.

The aim of this study was to investigate the relationship between exposure to organic solvents and risk of multiple sclerosis and possible interactions between exposure to solvents and smoking; exposure to solvents and infectious mononucleosis; exposure to solvents and D-vitamin.

The case-control study on Environmental Factors In Multiple Sclerosis (EnvIMS) was used. We examined two samples, the first one made up of 1.197 MS patients, and the second one, 2.361 healthy controls from Sweden and Norway; both groups were matching in terms of their sex and age. We examined their exposure to organic solvents prior to the study; we also examined whether they had suffered from infectious mononucleosis, their outdoor activity (D-vitamin) and smoking status. The relationships between exposure to solvents and other risk factors were estimated as odds ratios (ORs) with 95 % confidence interval (95 % CI) using logistic regression.

Exposure to organic solvents was found to be associated with an increased MS risk, OR 1.51 (95 % confidence interval (CI): 1.19–1.90; p = 0.001), adjusted OR was 1.36 (95 % CI: 1.05–1.75; p = 0.020). Adjusted ORs for different combinations including exposure to solvents and other risk factors such as smoking, infectious mononucleosis and D-vitamin showed an increased risk of MS. Among those who reported infectious mononucleosis there was no increased risk associated with exposure to solvents, OR 1.03 (95 % CI: 0.48–2.19).

The increased risk seems to be present only in individuals with unfavorable smoking status and low D-vitamin status.

Keywords: multiple sclerosis, risk factors, organic solvent, smoking, infectious mononucleosis, D-vitamin.

References

1. Bjørnevik K., Riise T., Bostrom I., Casetta I., Cortese M., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T. [et al.]. Negative interaction between smoking and EBV in the risk of multiple sclerosis: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2017, vol. 23, no. 7, pp. 1018–1024. DOI: 10.1177/1352458516671028
2. Bjørnevik K., Riise T., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T., Landtblom A.M. [et al.]. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2014, vol. 20, no. 8, pp. 1042–1049. DOI: 10.1177/1352458513513968
3. Wesnes K., Riise T., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T., Landtblom A.M. [et al.]. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 388–395. DOI: 10.1177/1352458514546785
4. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 25–36. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187

© Boström I., Riise T., Bjørnevik K., Myhr K.-M., Pugliatti M., Wolfson C., Landtblom A.-M., 2019

Inger Boström – PhD, Post doc, Division of Neurology, Department of Clinical and Experimental Medicine (e-mail: inger.bostrom@liu.se).

Trond Riise – Prof, Department of Global Public Health and Primary Care (e-mail: trond.riise@uib.no).

Kjetil Bjørnevik – PhD, Department of Global Public Health and Primary Care (e-mail: kjetil.bjornevik@uib.no).

Kjell-Morten Myhr – Prof, The Kristian Gerhard Jebsen Centre for MS-research, Department of Clinical Medicine (e-mail: kjell-morten.myhr@uib.no).

Maura Pugliatti – Ass Prof, Department of Biomedical and Specialty Surgical Science, Section of Clinical Neurology (e-mail: maura.pugliatti@unife.it).

Christina Wolfson – Prof, Department of Epidemiology and Biostatistics and Occupational Health (e-mail: christina.wolfson@mcgill.ca).

Anne-Marie Landtblom – Prof, Department of Neuroscience/Neurology (e-mail: anne-marie.landtblom@neuro.uu.se).

5. Flodin U., Soderfeldt B., Noorlind-Brage H., Fredriksson M., Axelson O. Multiple sclerosis, solvents and pets. *Arch Neurol.*, 1988, vol. 45, no. 6, pp. 620–623. DOI: 10.1001/archneur.1988.00520300038015
6. Landtblom A.M., Flodin U., Karlsson M., Palhagen S., Axelson O., Soderfeldt B. Multiple sclerosis and exposure to solvent, ionizing radiation and animals. *Scand J. Work Environ Health*, 1993, vol. 19, no. 6, pp. 399–404.
7. Landtblom A.-M., Flodin U., Soderfeldt B., Wolfson C., Axelson O. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. *Epidemiology*, 1996, vol. 7, no. 4, pp. 429–433.
8. Landtblom A.M., Thuomas K.A., Sjoqvist L., Flodin U., Nyland F.H., Soderfeldt B. Hypointensity in T2-weighted images of the basal ganglia in solvent-exposed patients with multiple sclerosis: clinical, MRI and CSF characteristics. *Neurol. Sci.*, 2003, vol. 24, no. 1, pp. 2–9. DOI: 10.1007/s100720300014
9. Landtblom A.-M., Wastenson M., Ahmadi A., Soderkvist P. Multiple sclerosis and exposure to organic solvents, investigated by genetic polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 enzyme systems. *Neurol. Sci.*, 2003, vol. 24, no. 4, pp. 248–251. DOI: 10.1007/s10072-003-0148-5
10. Mortensen J.T., Bronnum-Hansen H., Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology*, 1998, vol. 9, no. 2, pp. 168–171.
11. Napier M.D., Poole C., Statten G.A., Ashley-Koch A., Marrie R.A., Williamson D.M. Heavy metals, organic solvents and multiple sclerosis: an exploratory look at gene-environment interactions. *Arch. Environ. Occup. Health*, 2016, vol. 71, no. 1, pp. 26–34. DOI: 10.1080/19338244.2014.937381
12. Barragan-Martinez C., Speck-Hernandez C.A., Montoya-Ortiz G., Mantilla R.D., Anaya J.-M., Rojas-Villarraga A. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, vol. 7, no. 12, pp. e51506. DOI: 10.1371/journal.pone.0051506
13. Flodin U., Landtblom A.-M., Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anesthetics. *Occup. Environ. Med.*, 2003, vol. 60, no. 1, pp. 66–68. DOI: 10.1136/oem.60.1.66
14. Noseworthy J.H. Trichlorethylene poisoning mimicking multiple sclerosis. *Le journal Canadien des sciences neurologiques*, 1988, vol. 15, no. 1, pp. 87–88.
15. Bove F.J., Ruckart P.Z., Maslia M., Larson T.C. Evaluation of mortality among marines and navy personnel exposed to contaminated drinking water at USMC base Camp Lejeune: a retrospective cohort study. *Environmental Health*, 2014, vol. 13, 10 p. Available at: <http://www.ehjournal.net/content/13/1/10> (03.05.2019) DOI: 10.1186/1476-069X-13-10
16. Landtblom A.-M., Tondel M., Hjalmarsson P., Flodin U., Axelson O. The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study. *Occup. Environ. Med.*, 2006, vol. 63, pp. 387–389. DOI: 10.1136/oem.2005.024604
17. Stenager E., Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N. Risk of multiple sclerosis in nurse anaesthetists. *Multiple sclerosis*, 2003, vol. 9, no. 4, pp. 427–428. DOI: 10.1191/1352458503ms941xx
18. Hedstrom A.K., Hillert J., Olsson T., Alfredsson L. Exposure to anaesthetic agents does not affect multiple sclerosis risk. *European Journal of Neurology*, 2013, vol. 20, no. 5, pp. 735–739. DOI: 10.1111/ene.12098
19. Hedstrom A.K., Hossjer O., Katsoulis M., Kockum I., Olsson T., Alfredsson L. Organic solvents and MS susceptibility, Interaction with MS risk HLA genes. *Neurology*, 2018, vol. 91, no. 5, pp. e455–e462. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005906
20. Magalhaes S., Pugliatti M., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T., Landtblom A.M. [et al.]. The EnvIMS study: Design and methodology of an international case-control study of environmental risk factors in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 2015, vol. 44, no. 3, pp. 173–181. DOI: 10.1159/000381779

Boström I., Riise T., Björnevik K., Myhr K.-M., Pugliatti M., Wolfson C., Landtblom A.-M. Environmental factors in multiple sclerosis, focusing exposure to organic solvents. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 60–66. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.07.eng

Получена: 17.06.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

УДК [325.14+616.97] (470+571)
DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.08

Читать
онлайн



ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ УГРОЗЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РОССИИ МИГРАНТАМИ ИЗ СТРАН АФРИКИ И АЗИИ

Р.В. Дмитриев^{1,2}

¹ Институт Африки Российской академии наук, Россия, 123001, г. Москва, ул. Спиридоновка, 30/1

² Институт географии Российской академии наук, Россия, 119017, г. Москва, Старомонетный пер., 29

В последнее время в России наблюдается рост числа мигрантов, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Особую угрозу в этом отношении представляют мигранты из стран Африки и Азии. Начальная стадия эпидемии ВИЧ наблюдается в 13 из 97 (без учета Корейской Народно-Демократической Республики) стран этих макрорегионов. Генерализованная стадия эпидемии, когда ВИЧ выходит за рамки групп риска, характерна для Сейшельских Островов и континентальных стран Африки к югу от Сахары, за исключением государств Африканского Рога и некоторых стран Западной Африки. Все остальные страны рассматриваемых макрорегионов занимают промежуточное положение в отношении территориальной диффузии ВИЧ: здесь наблюдается концентрированная стадия эпидемии, которая распространяется преимущественно в рамках нескольких групп риска, однако в ближайшем будущем имеет все шансы выйти за их пределы.

Иерархический кластерный анализ, выполненный по четырем агрегированным группам показателей (текущая ситуация в этих странах в отношении распространения ВИЧ, поток мигрантов из них в Россию в целом, его дифференциации по хронологическому и хорологическому признакам), позволил объединить страны Азии и Африки в четыре группы по уровню угрозы для РФ в отношении распространения ВИЧ-инфекции: 1) крайне высокий (Узбекистан, Казахстан и Таджикистан); 2) высокий (большая часть стран Северной Африки и Среднего Востока, Южной и Восточной Азии, а также Нигерия); 3) средний (большая часть стран Африки к югу от Сахары, Юго-Восточной Азии, а также исключение из второй группы – Ливия, Саудовская Аравия, Катар и Кувейт, Непал, Бангладеш и Шри-Ланка, Лаос и Камбоджа, Филиппины); 4) низкий (все остальные, но крайне немногочисленные – Гамбия и Либерия, Нигер и Буркина-Фасо, Габон и Демократическая Республика Конго, Малави и Ботсвана, Эсватини и Лесото, Эритрея и Джибути, Оман и Бруней, Бутан и Мьянма). Тем не менее общий вклад миграционной составляющей в процесс распространения ВИЧ в границах России по-прежнему незначителен. Существенно большую угрозу в рамках трансграничной диффузии ВИЧ несет в себе возвратная миграция из России в страны происхождения мигрантов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, распространение, территориальная диффузия, группа риска, кластерный анализ, международная миграция.

Впервые в России ВИЧ-инфекция была выявлена в 1987 г. у граждан нашей страны, вступающих в сексуальные контакты с инфицированными иностранцами – «в основном из стран Африки» [1]. Как в целом в мире, так и, вероятно, в России ВИЧ был выявлен в среде мужчин, практикующих сексуальные отношения с мужчинами [2]. По-видимому, это справедливо и для других республик, входивших в состав бывшего СССР. Например, первые в Таджикистане случаи ВИЧ зарегистрированы в 1991 г. у вертолетчиков, откомандированных в Африку, – их «заражение произошло в результате гомосексуальных контактов» [3].

Однако к настоящему моменту в значительном числе стран мира – в том числе и в нашей –

вирус вышел за пределы групп риска по ВИЧ, выделяемых эпидемиологами. Несмотря на то что мигранты традиционно не относятся к их числу в строгом понимании, именно миграция была (а в пределах многих территорий остается и в настоящее время) одним из основных путей пространственной диффузии ВИЧ-инфекции на межрегиональном и межстрановом уровнях [4, 5].

В последнее время наблюдается неуклонное, пусть и неравномерное повышение доли иностранных граждан в совокупности людей со статусом «впервые зарегистрированы антитела к ВИЧ» в РФ – с 2,9 % в 2011 г. до 4,3 % в 2015 г.¹ Исключение составляет последующий период, когда значение соответствующего показателя упало до 1,2 %

© Дмитриев Р.В., 2019

Дмитриев Руслан Васильевич – кандидат географических наук, старший научный сотрудник (e-mail: dmitrievrv@yandex.ru; тел.: 8 (495) 691-00-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4018-9832>).

¹ Ситуация по ВИЧ-инфекции в России (за 2015 год) [Электронный ресурс]. – URL: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoring-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> (дата обращения: 12.01.2018).

в 2016 г.² и 0,8 % в 2017 г.³ вследствие введения новой формы статистической отчетности, отличной от принятой ранее. Из-за этого, например, в Москве показатель «заболеваемости ВИЧ-инфекцией» с 2015 по 2016 г. снизился с 60,5 до 19,5 на 100 тысяч жителей; при этом имеющаяся тенденция к повышению все равно проявилась в 2017 г. – значение указанного показателя выросло до 23,3 %.

Цель исследования заключается в определении уровня потенциальной угрозы распространения ВИЧ-инфекции в России мигрантами из стран Африки и Азии.

Материалы и методы. Некоторые специалисты утверждают, что «нет оснований считать, что иностранцы в настоящее время существенно влияют на распространение ВИЧ в России» [6]. В то же время увеличение абсолютной и относительной численности мигрантов с выявленной ВИЧ-инфекцией в РФ (прежде всего за счет повышения уровня их медицинского освидетельствования) закономерно усилило рост интереса к данной проблеме со стороны исследователей и привело к увеличению числа соответствующих научных публикаций.

Основная часть последних посвящена анализу регионального распределения мигрантов с ВИЧ по административно-территориальным единицам РФ разных уровней. Так, на материалах Дальневосточного [7] и Северо-Кавказского [8] федеральных округов с разбиением по странам выбытия исследовалась выявляемость ВИЧ-инфекции среди иностранных мигрантов. Обследование мигрантов Санкт-Петербурга привело к крайне интересному выводу о преобладании здесь субтипа A1 ВИЧ, то есть в конечном счете о «замкнутости» миграционных процессов между этим субъектом РФ и Центральной Азией [9]. В то же время показано, что среди мигрантов с впервые зарегистрированной ВИЧ-инфекцией по РФ в целом в последние годы растет доля выходцев из Украины и сокращается доля населения из других стран СНГ [10]. Используя данные по Омской области, исследователи [11] показали, с одной стороны, низкую распространенность ВИЧ-инфекции среди трудовых мигрантов, а с другой – «безответственное отношение к прохождению медицинских осмотров, неиспользование средств защиты при половых контактах», которые «могут способствовать ухудшению эпидемической ситуации как в регионе пребывания, так и в стране исхода» [12]. При этом уровень информированности о профилактике ВИЧ/СПИДа у мигрантов из центрально-азиатских республик бывшего СССР [13] ниже по сравнению с таковым у мигрантов из стран Восточной Европы [14].

Обращает на себя внимание тот факт, что подавляющее число работ, посвященных изучению роли миграции в распространении ВИЧ-инфекции (в том числе упомянутые выше), связано с анализом текущей ситуации и разработкой прикладных аспектов проблемы. Очень часто они основаны на весьма непросто получаемых количественных данных – тем не менее прогностический потенциал их достаточно невысок. В этой связи, как представляется, применение методов математико-статистического моделирования могло бы способствовать получению нового знания относительно потенциального направления миграции ВИЧ-инфицированных, складывающейся демографической ситуации по ВИЧ и механизмов ее регулирования. Настоящее исследование, не претендуя на полноту и завершенность, представляет собой осторожный шаг в этом направлении.

В содержательном отношении этап сбора и обобщения данных состоял из трех стадий. *Первая стадия* была посвящена анализу миграции населения из стран Азии и Африки в Россию. Для оценки ее масштабов были использованы материалы Федеральной службы государственной статистики (Росстата)⁴, содержащие сведения о потоках мигрантов из всех стран мира в каждый субъект РФ за период с 1993 по 2015 г. включительно. В то же время на протяжении всего анализируемого интервала не сохранялось постоянства в определении статистическими (и не только) службами РФ категории «мигрант». В этой связи в рамках дальнейшего анализа нами исследовались четыре временных интервала, данные по которым о факте миграции в РФ относительно сравнимы между собой: 1997–2000, 2003–2006, 2007–2010 и 2011–2015 гг. Рубежные периоды 2006–2007 и 2010–2011 гг., хотя и знаменуются некоторыми изменениями в правилах миграционного учета, однако принятие последних существенным образом сказало именно на численности иммигрантов, а не на наборе стран их происхождения.

Таким образом, были получены итоговые значения интенсивности миграционных потоков из стран Азии и Африки в каждый субъект РФ, которые и подвергнуты дальнейшему анализу. На основе данных о странах «исхода» мигрантов, прибывавших в каждый субъект РФ за каждый год рассматриваемого временного интервала, все страны были предварительно разделены на четыре группы по масштабу их миграционной «активности» в отношении России: локальный («направляют» мигрантов в менее чем 1/4 всех субъектов), региональный (от 1/4 до 1/2), макрорегиональный (от 1/2 до 3/4) и общегосударственный (более 3/4).

² ВИЧ-инфекция в России в 2016 году [Электронный ресурс]. – URL: <http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016vich.pdf> (дата обращения: 22.12.2017).

³ Ситуация по ВИЧ-инфекции в России в 2017 году [Электронный ресурс]. – URL: http://mednet.ru/images/stories/files/miac/2017_vich.pdf (дата обращения: 25.08.2018).

⁴ Центральная база статистических данных Федеральной службы государственной статистики (Росстата) [Электронный ресурс]. – URL: <http://cbsd.gks.ru/> (дата обращения: 12.01.2018).

Исключение среди субъектов РФ составляют лишь Республика Крым и г. Севастополь, не рассматриваемые в работе: поскольку их вхождение в состав РФ произошло в самом конце рассматриваемого временного интервала, имеющиеся по ним статистические данные слишком скудны, чтобы выступать основой для выводов по миграционной «угрозе». Среди зарубежных стран в расчет не брались те (Южная Осетия, Абхазия и др.), данные по которым отсутствуют вследствие недавнего их становления в качестве независимых государственных образований.

В этой связи *вторая стадия* была посвящена работе с источниками, сбору и систематизации данных по распространению ВИЧ в странах Азии и Африки, их анализу за период с 1993 по 2015 г. Основными источниками данных послужили две базы, интегрирующие национальные показатели по всем странам мира, – Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД – ЮНЭЙДС [15] и Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ [16].

Для оценки скорости распространения ВИЧ в качестве основного показателя использовалась динамика ожидаемой численности каждой из групп риска (работники секс-индустрии; мужчины, имеющие секс с мужчинами; люди, употребляющие инъекционные наркотики; трансгендеры; заключенные в местах лишения свободы) и уровня распространенности ВИЧ в каждой из них. На основе рекомендаций ЮНЭЙДС и ВОЗ о стадиях развития эпидемии ВИЧ (начальная – ВИЧ присутствует в стране достаточно давно, но распространенность ни в одной из групп устойчиво не превышает 5%; концентрированная – ВИЧ распространяется прежде всего среди групп риска, и уровень заболеваемости хотя бы одной из них превышает 5%, в то же время уровень заболеваемости по всему населению⁵ не превышает 1%; генерализованная – распространение ВИЧ выходит за рамки групп риска, при этом уровень заболеваемости всего населения в целом превышает 1% [17]) все страны Азии и Африки были объединены в три группы в соответствии с развитием в их границах той или иной стадии эпидемии ВИЧ.

Таким образом, если из какой-либо страны миграция в Россию невелика по своим масштабам, но уровень распространенности ВИЧ в ней характеризуется как генерализованная эпидемия, то, очевидно, она может представлять большую опасность по сравнению со страной, «поставляющей» большее количество мигрантов на фоне начальной стадии эпидемии.

Третья стадия была посвящена разработке классификации стран по уровню угрозы для РФ в целом и ее регионов в частности в отношении распространения ВИЧ мигрантами. При этом анализу подвергались четыре группы показателей:

1. Миграционные потоки из стран Азии и Африки в Россию, масштабы которых были выявлены в рамках первой стадии. Основное внимание при этом – с учетом необходимости установления текущих угроз – было уделено потокам за 2015 г. В то же время сами по себе они не могут служить «достаточно точным» показателем для анализа. В связи с этим показатели прибытия мигрантов (человек) в Россию в целом умножались на уровень распространения ВИЧ в странах исхода (%). Полученные значения показывают *потенциальный* объем зараженных ВИЧ мигрантов, прибывающих в Россию. Данные по странам суммировались, и рассчитывалась доля каждой страны в общем количестве потенциальных мигрантов с ВИЧ. Этот показатель представлен в первом столбце совокупности данных, по которой проводился кластерный анализ.

2. Крайне важно, что угроза распространения ВИЧ в России носит не только общегосударственный, но и региональный характер. В качестве второго показателя использовалось отношение числа субъектов РФ, в которое каждая страна Азии и Африки «поставила» мигрантов за 2015 г., к общему числу субъектов.

3. В то же время, очевидно, не только последний год (2015) из анализируемых вносит вклад в формирование угроз в отношении распространения ВИЧ. Возможно, из некоторых стран мигранты приезжали в Россию устойчиво и каждый год, а из других – лишь в 2015 г. Для того чтобы нивелировать влияние последнего года, для каждой страны рассчитывалось отношение ненулевых лет в плане числа «поставленных» в нашу страну мигрантов к общему количеству учитываемых лет за периоды, выделенные в рамках первой стадии: 1997–2000, 2003–2006, 2007–2010 и 2011–2016. Данный показатель выступал третьим в группе таковых в рамках кластерного анализа.

4. Угрозы со стороны каждой из стран, очевидно, определяются не только долей инфицированных ВИЧ. В соответствии со стадиями развития эпидемии в каждой из стран определялось отношение числа групп риска, в рамках которых уровень инфицирования превышает 5%, к их общему числу. Этот показатель выступал четвертым и заключительным в общей группе.

Иерархический кластерный анализ, выполненный методом Варда по четырем указанным показателям с использованием программы SPSS Statistics 17.0, позволил объединить 98 рассматриваемых стран Азии и Африки в четыре группы по уровню угрозы для РФ в отношении распространения ВИЧ-инфекции: крайне высокий, высокий, средний и низкий. Исключение составила лишь КНДР, по которой отсутствует необходимое количество данных.

⁵ Согласно рекомендациям ЮНЭЙДС и ВОЗ, в рамках концентрированной и генерализованной стадий речь идет о распространении ВИЧ в группе беременных женщин. Вследствие отсутствия такого рода статистических сведений по всем странам Азии и Африки за рассматриваемый период, в нашем исследовании мы посчитали возможным взять за основу все население в целом.

Результаты и их обсуждение. Анализ распространения ВИЧ в группах риска по странам Азии и Африки показал, что в 84 из 97 стран есть хотя бы одна подобная группа, уровень инфицирования представителей которой превышает 5 %. Это означает, что только лишь в каждой восьмой стране, расположенной в этих макрорегионах, наблюдается начальная стадия эпидемии ВИЧ. Закономерно, учитывая существующую обратную зависимость между долей в стране мусульман и уровнем распространенности ВИЧ среди населения [18], что к их числу относятся, прежде всего, мусульманские государства Среднего Востока и Северной Африки. С другой стороны, действие одного лишь фактора религиозной принадлежности не может в полной мере объяснить распространенность ВИЧ: так, в Индонезии – мировом лидере по числу мусульман [19] – наблюдается самое высокое отношение числа групп риска с показателем распространенности ВИЧ более 5 % в каждой к их общему количеству (четыре группы из пяти). В то же время генерализованная стадия эпидемии, когда ВИЧ выходит за рамки групп риска, наблюдается исключительно на Сейшельских Островах и в континентальных странах Африки к югу от Сахары, за исключением государств Африканского Рога и некоторых стран Западной Африки. Все остальные (подавляющее их большинство составляют неарабские страны Азии) занимают промежуточное положение в отношении диффузии ВИЧ: здесь наблюдается концентрированная стадия эпидемии, которая распространяется преимущественно в рамках нескольких групп риска, однако в ближайшем будущем имеет все шансы выйти за их пределы.

В то же время, если говорить об угрозе для России в отношении распространения ВИЧ мигрантами, далеко не очевидно, что именно страны Африки к югу от Сахары формируют их основные потоки. Действительно, в последние годы несколько более половины всех мигрантов, приезжающих в РФ, составляют мигранты из трех стран – Узбекистана, Казахстана и Таджикистана [20]. На Нигерию же – лидера по числу мигрантов в Россию среди стран Африки к югу от Сахары – приходится лишь менее 0,2 % их относительного числа.

Анализ показателя потенциальной угрозы для России со стороны стран Азии и Африки в отношении распространения ВИЧ прибывающими из них мигрантами, полученного путем перемножения числа мигрантов в Россию на долю инфицированных ВИЧ в этих странах, позволил установить, что именно первый из двух множителей вносит основной вклад. Так, 52 % потенциально инфицированных ВИЧ мигрантов могут дать Узбекистан, Казахстан и Таджикистан. В то же время в десятку стран-лидеров по этому показателю входят две африканские страны – Намибия и Замбия.

Однако данные количественные значения в основном иллюстрируют ситуацию пусть и за наиболее важный период – 2011–2015 гг., но далеко не единст-

венный. Очевидно, что предыдущие годы рассматриваемого временного интервала могут также вносить свою лепту в общую картину. Проведенный анализ числа лет, в рамках которых та или иная страна «направляла» в Россию мигрантов, показал, что сформировавшиеся миграционные потоки отличаются крайне высокой степенью устойчивости. Так, за рассматриваемый период каждая из 98 стран Азии и Африки хотя бы один раз (то есть в течение хотя бы одного года) «направляла» мигрантов в РФ. Кроме того, более трети из них формировали подобный поток ежегодно – среди них все постсоветские государства, большинство стран Северной Африки и Среднего Востока. При этом лишь 15 государств «направляли» мигрантов реже, чем каждый второй год. К ним относятся, в том числе, такие опасные в отношении распространения ВИЧ страны, как Ботсвана, Эсватини, Сейшельские Острова.

В то же время одни страны направляют мигрантов в большое количество субъектов РФ, другие же – лишь в строго определенные, то есть достаточно устойчивы не только сами миграционные потоки (в том числе «содержащие» ВИЧ), но и места их направления. Анализ распределения мигрантов в зависимости от страны «исхода» и субъекта РФ как территории прибытия позволил распределить все потоки на четыре группы (общегосударственного, макрорегионального, регионального и локального масштаба). Главную роль играют потоки первой группы, которые формируют государства, «направляющие» мигрантов более чем в 3/4 субъектов РФ: все постсоветские страны Азии, а также Китай, Индия, Турция, Иран и некоторые другие. Из них – лишь одна африканская (Египет).

Все страны Азии и Африки были объединены в четыре группы по уровню угрозы для России в отношении распространения ВИЧ-инфекции, при этом пороговые значения для стран каждой из групп представлены в таблице:

1) страны, со стороны которых угроза максимальна: к ним относятся Узбекистан, Казахстан и Таджикистан;

2) страны с высокой степенью угрозы: большая часть стран Северной Африки и Среднего Востока, Южной и Восточной Азии, а также Нигерия;

3) страны со средней степенью угрозы: большая часть стран Африки к югу от Сахары, Юго-Восточной Азии, а также «исключения» из второй группы – Ливия, Саудовская Аравия, Катар и Кувейт, Непал, Бангладеш и Шри-Ланка, Лаос и Камбоджа, Филиппины;

4) страны низкой угрозы – все остальные, но крайне немногочисленные: Гамбия и Либерия, Нигер и Буркина-Фасо, Габон и ДР Конго, Малави и Ботсвана, Эсватини и Лесото, Эритрея и Джибути, Оман и Бруней, Бутан и Мьянма.

Выводы. Проведенный анализ позволил установить вклад каждой из четырех количественных составляющих в уровень формирования миграционной

Пороговые значения избранных показателей для групп стран Азии и Африки по уровню угрозы для России в отношении распространения ВИЧ-инфекции мигрантами

Уровень угрозы	Доля каждой страны в общей численности потенциальных ВИЧ-иммигрантов из всех стран в РФ	Отношение числа субъектов РФ, в которые каждая страна группы направила мигрантов в 2015 г., к общему числу субъектов	Отношение количества ненулевых по числу мигрантов лет, в которые каждая страна группы направляла мигрантов в РФ, к общему количеству лет за исследуемый период	Отношение числа групп риска по ВИЧ, в рамках которых уровень инфицирования превышает 5 % населения каждой страны, к общему числу групп риска
Крайне высокий	0,142–0,206	1,000	1,000	0,200
Высокий	0,000–0,096	0,617–1,000	0,938–1,000	0,000–0,600
Средний	0,000–0,034	0,074–0,519	0,625–1,000	0,000–0,800
Низкий	0,000–0,015	0,012–0,222	0,063–0,563	0,000–0,600

угрозы ВИЧ для России: текущей ситуации в странах Азии и Африки в отношении распространения инфекции, масштаба потоков мигрантов из них в Россию в целом, а также дифференциации последнего по хронологическому (за каждый год рассматриваемого временного интервала) и хорологическому (в каждый из субъектов РФ) признаку. Очевидно, что наибольший вклад вносит именно первая составляющая: направляющие большую часть мигрантов Узбекистан, Казахстан и Таджикистан образуют группу с максимальной степенью угрозы. Число субъектов РФ, в которые страны Азии и Африки направляют потенциально инфицированных ВИЧ мигрантов, а также регулярность таких направлений вносят примерно равный вклад (с некоторым «преобладанием» второго показателя) в общий уровень угрозы. Наконец, число групп риска, за пределы которых вышла эпидемия ВИЧ в направляющих в РФ мигрантов странах, имеет наименьшее значение. В то же время действие каждой из четырех образующих комплексный показатель угрозы составляющих может усиливаться или, наоборот, ослабевать. Например, несмотря на то что поток мигрантов из Армении в последние годы не сильно уступает таковому из Таджикистана, эта страна Закавказья относится к группе с высокой степенью угроз – вероятно, вследствие меньшего по масштабам распространения в ней ВИЧ. С другой стороны, например, Нигерия представляет для России большую опас-

ность, чем в целом характеризующаяся пока еще более значительной распространенностью ВИЧ ЮАР. Это обусловлено, в первую очередь, гораздо более значительным в количественном отношении миграционным потоком из крупнейшей по численности населения страны Африки в РФ.

Таким образом, если рассматривать две абстрактных страны – одну с большим числом направляемых в РФ мигрантов, но низкими показателями заболеваемости по ВИЧ, другую, наоборот, с низким числом мигрантов и высокой заболеваемостью – то большую угрозу для РФ в отношении распространения ВИЧ мигрантами будет представлять первая. Поэтому, несмотря на в целом гораздо большее распространение ВИЧ в странах Африки к югу от Сахары по сравнению со странами Азии и Северной Африки, именно последние формируют более значительную угрозу для РФ в отношении распространения ВИЧ мигрантами. Единственной страной Субсахарской Африки, которая может сравниться с ними по этому показателю, является Нигерия.

Источник финансирования. Исследование выполнено в Институте Африки РАН при поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 17-78-10166 «Миграция из стран Азии и Африки как фактор распространения ВИЧ/СПИДа в России: современное состояние, механизмы регулирования, перспективы развития».

Конфликт интересов. Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бородкина О.И. Социальный контекст эпидемии ВИЧ/СПИДа в России // Журнал исследований социальной политики. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 151–176.
2. Денисов Б.П., Сакевич В.И. Динамика эпидемии ВИЧ/СПИД // Социологические исследования. – 2004. – № 1. – С. 75–85.
3. Рузиев М.М. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 55–59.
4. Agadjanian V., Zotova N. Structure, Culture, and HIV/STI Vulnerabilities among Migrant Women in Russia // Immigration and Health (Advances in Medical Sociology). – 2019. – Vol. 19. – P. 47–67. DOI: 10.1108/S1057-629020190000019003
5. Цапенко И.П., Сауткина В.А. Глобальные миграции и экономика здравоохранения // Terra Economicus. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 84–100. DOI: 10.23683/2073-6606-2018-16-1-84-100
6. Покровский В., Ладная Н., Покровская А. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни // Демографическое обозрение. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 65–82. DOI: 10.17323/demreview.v4i1.6988
7. Роль иностранных мигрантов в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе / Т.В. Корита, А.Н. Иванов, Л.А. Балахонцева, О.Е. Троценко // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 21. – С. 74–83.
8. Дмитриев Р.В. Трансформация социально-экологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Северо-Кавказском федеральном округе под влиянием внешней миграции // Юг России: экология, развитие. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 115–123. DOI: 10.18470/1992-1098-2019-3-115-123

9. Изучение распространенности ВИЧ-инфекции среди иностранных мигрантов в Санкт-Петербурге / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова, О.В. Пантелеева, Ю.Ю. Косенко, Е.М. Тихонова, А.А. Логвиненко, Н.Е. Дементьева, А.Г. Рахманова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 7–16. DOI: 10.22328/2077-9828-2014-6-4-7-16
10. Влияние миграционных факторов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / Ю.В. Михайлова, О.Б. Нечасева, И.Б. Шикина, В.Н. Сорокин // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – Т. 62, № 4. – С. 1–18. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-62-4-4
11. Эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции среди трудовых мигрантов / Г.А. Калачева, Ю.Л. Рубина, Н.В. Рудаков, Л.Е. Буслова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 105.
12. Трудовые мигранты и ВИЧ-инфекция в Сибири / Г.А. Калачева, Ю.Л. Рубина, Н.В. Рудаков, Л.Е. Буслова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 102–107. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-102-107
13. Рафиев Х.К., Латипов А.Л., Рафиева З.Х. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ/СПИДу среди мигрантов в РТ // Вестник Авиценны. – 2008. – Т. 37, № 4. – С. 78–81.
14. Male Labor Migrants in Russia: HIV Risk Behavior Levels, Contextual Factors, and Prevention Needs / Yu.A. Amirkhania, A.V. Kuznetsova, J.A. Kelly, W.J. Di Francesco, V.B. Musatov, N.A. Avsukevich, N.A. Chaika, T.L. McAuliffe // Journal of Immigrant and Minority Health. – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 919–928. DOI: 10.1007/s10903-010-9376-y
15. Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД [Электронный ресурс] // ЮНЭЙДС. – URL: <http://aidsinfo.unaids.org> (дата обращения: 12.01.2018).
16. HIV/AIDS [Электронный ресурс] // World Health Organization. – URL: <http://www.who.int/hiv/data/en> (дата обращения: 28.01.2018).
17. Brookmeyer R. Measuring the HIV/AIDS Epidemic: Approaches and Challenges // Epidemiologic Reviews. – 2010. – Vol. 32, № 1. – P. 26–37. DOI: 10.1093/epirev/mxq002
18. Speakman S. Comparing the Impact of Religious Discourse on HIV/AIDS in Islam and Christianity in Africa // Vanderbilt Undergraduate Research Journal. – 2012. – Vol. 8. – P. 1–7. DOI: 10.15695/vurj.v8i0.3490
19. Горохов С.А., Дмитриев Р.В. Компоненты динамики численности христианского населения в начале XXI в.: мир, регион, страна // Вестник Томского государственного университета. – 2017. – № 418. – С. 85–90. DOI: 10.17223/15617793/418/11
20. Перспективы демографического развития России до середины века / В.Н. Архангельский, И.А. Данилова, Р.В. Дмитриев, Р.П. Хасанова // Народонаселение. – 2017. – № 3. – С. 24–36. DOI: 10.26653/1561-7785-2017-3-2

Дмитриев Р.В. Оценка потенциальной угрозы распространения ВИЧ-инфекции в России мигрантами из стран Африки и Азии // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 67–73. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.08

UDC [325.14+616.97](470+571)
DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.08.eng

Read
online



ASSESSING POTENTIAL THREAT OF HIV-INFECTION SPREAD IN RUSSIA BY MIGRANTS FROM ASIAN AND AFRICAN COUNTRIES

R.V. Dmitriev^{1,2}

¹Institute for African Studies of the Russian Academy of Sciences, 30/1 Spiridonovka Str., Moscow, 123001, Russian Federation

²Institute of Geography of the Russian Academy of Sciences, 29 Staromonetni lane, Moscow, 119017, Russian Federation

Recently there has been a growth in number of HIV-infected people among migrants in Russia. Migrants from Asian and African countries are especially dangerous in this respect. An initial stage of HIV epidemic is observed in 13 countries out of total 97 in these two macro-regions (without the Democratic People's Republic of Korea). A generalized stage in the process when HIV spreads beyond common risk groups is detected on the Seychelles and in continental African countries south from Sahara, excluding countries located in the Horn of Africa and several Western African countries. All the other countries in the examined macro-regions are somewhere in-between as regards HIV territorial diffusion as a concentrated stage in the epidemic process is observed there and the disease is predominantly spreading within several risk groups; however, it is highly likely to spread beyond them in the nearest future.

Hierarchical cluster analysis was accomplished as per four aggregated groups of parameters (the current situation in these countries as regards HIV spreading; inflow of migrants from them into Russia; migrant inflow differentiation as per its chronological and chorologic parameters). It allowed assigning all Asian and African countries into four groups as per a size of threat they

© Dmitriev R.V., 2019

Ruslan V. Dmitriev – Candidate of Geographical Sciences, Senior Researcher (e-mail: dmitrievrv@yandex.ru); tel.: +7 (495) 691-00-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4018-9832>).

imposed for Russia concerning HIV-infection spread. The first group included countries with the highest threat (Uzbekistan, Kazakhstan, and Tajikistan). The second group meant a high threat (most North African countries and Middle-East countries, South and Eastern Asian countries, and Nigeria as well). The third group meant an average threat (most African countries located to the south from Sahara and South-Eastern Asian countries as well as some countries excluded from the second group such as Libya, Saudi Arabia, Qatar, Kuwait, Nepal, Bangladesh, Sri Lanka, Laos, Cambodia, and the Philippines). The fourth group included countries that imposed a low threat (all the rest, but there were only few of them, Gambia, Liberia, Niger, Burkina Faso, Gabon, Democratic Republic of Congo, Malawi, Botswana, Eswatini, Lesotho, Eritrea, Djibouti, Oman, Brunei, Butane, and Myanmar). Nevertheless, overall contribution made into HIV spread in Russia by migration is still insignificant. Return migration of people from Russia into a country of their origin is a much greater threat within cross-border HIV diffusion.

Key words: HIV-infection, spread, territorial diffusion, risk groups, cluster analysis, international migration.

References

1. Borodkina O.I. Sotsial'nyi kontekst epidemii VICH/SPIDA v Rossii [A social context for HIV/AIDS epidemic in Russia]. *Zhurnal issledovaniy sotsial'noi politiki*, 2008, vol. 6, no. 2, pp. 151–176 (in Russian).
2. Denisov B.P., Sakevitch V.I. Dynamics of AIDS/HIV epidemics. *Sotsiologicheskie issledovaniya*, 2004, no. 1, pp. 151–176 (in Russian).
3. Ruziyev M.M. HIV Epidemiology in the Republic of Tajikistan. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 55–59 (in Russian). DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-4-55-59
4. Agadjanian V., Zotova N. Structure, Culture, and HIV/STI Vulnerabilities among Migrant Women in Russia. *Immigration and Health (Advances in Medical Sociology)*, 2019, vol. 19, pp. 47–67. DOI: 10.1108/S1057-629020190000019003
5. Tsapenko I.P., Sautkina V.A. Global migrations and health economics. *Terra Economicus*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 84–100 (in Russian). DOI: 10.23683/2073-6606-2018-16-1-84-100
6. Pokrovsky V., Ladnaia N., Pokrovskaya A. HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy. *Demograficheskoe obozrenie*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 65–82 (in Russian). DOI:10.17323/demreview.v4i1.6988
7. Korita T.V., Ivanov A.N., Balahontseva L.A., Trotsenko O.E. The role of immigrants in the development of HIV epidemic in the far eastern federal district. *Dal'nevostochnyi zhurnal infeksionnoi patologii*, 2012, no. 21, pp. 74–83, (in Russian).
8. Dmitriev R.V. Transformatsiyasotsial'no-ekologicheskoi situatsii po VICH-infektsii v Severo-Kavkazskom federal'nom okruge pod vliyaniem vneshnei migratsii [Transformation of a social and ecological situation as regards HIV-infection in the North Caucasian Federal District caused by external migration]. *Yug Rossii: ekologiya, razvitie*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. 115–123 (in Russian). DOI: 10.18470/1992-1098-2019-3-115-123
9. Belyakov N.A., Vinogradova T.N., Panteleyeva O.V., Kosenko Yu.Yu., Tikhonova Ye.M., Logvinenko A.A., Dement'yeva N.Ye., Rakhmanova A.G. Investigation into HIV prevalence among foreign migrants in Saint-Petersburg, Russia. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 7–16 (in Russian). DOI: 10.22328/2077-9828-2014-6-4-7-16
10. Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Sorokin V.N. Impact of migration factor on TB and HIV epidemic situation in Russia. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 1–18 (in Russian). DOI: 10.21045/2071-5021-2018-62-4-4
11. Kalacheva G.A., Rubina Y.L., Rudakov N.V., Buslova L.E. Epidemiologicheskie aspekty VICH-infektsii sredi trudovykh migrantov [Epidemiologic aspects of HIV-infection among labor migrants]. *Zhurnal infektologii*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 105 (in Russian).
12. Kalacheva G.A., Rubina Y.L., Rudakov N.V., Buslova L.E. Migration workers and HIV in Siberia. *VICH-infektsiy i immunosupressii*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 102–107 (in Russian). DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-102-107
13. Rafiev H.K., Latipov A.L., Rafieva Z.H. Epidemiological situation on AIDS between migrants to Tajikistan. *Vestnik Avitsenny*, 2008, vol. 37, no. 4, pp. 78–81 (in Russian).
14. Amirkhanian Yu.A., Kuznetsova A.V., Kelly J.A., Di Francisco W.J., Musatov V.B., Avsukevich N.A., Chaika N.A., McAuliffe T.L. Male Labor Migrants in Russia: HIV Risk Behavior Levels, Contextual Factors, and Prevention Needs. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 2011, vol. 13, no. 5, pp. 919–928. DOI: 10.1007/s10903-010-9376-y
15. AIDSinfo. *UNAIDS*. Available at: <http://aidsinfo.unaids.org/> (12.01.2018).
16. HIV/AIDS. *World Health Organization*. Available at: <http://www.who.int/hiv/data/en/> (28.01.2018).
17. Brookmeyer R. Measuring the HIV/AIDS Epidemic: Approaches and Challenges. *Epidemiologic Reviews*, 2010, vol. 32, no. 1, pp. 26–37. DOI: <https://doi.org/10.1093/epirev/mxq002>
18. Speakman S. Comparing the Impact of Religious Discourse on HIV/AIDS in Islam and Christianity in Africa. *Vanderbilt Undergraduate Research Journal*, 2012, no. 8, pp. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.15695/vurj.v8i0.3490>
19. Gorokhov S.A., Dmitriev R.V. The components of the Christian population dynamics at the beginning of the 21st century: world, region, country. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2017, no. 418, pp. 85–90 (in Russian). DOI: 10.17223/15617793/418/11
20. Arkhangelsky V.N., Danilova I.A., Dmitriev R.V., Khasanova R.R. Prospects of the demographic development of Russia until the MID-century. *Narodonaselenie*, 2017, vol. 77, no. 3, pp. 24–36 (in Russian). DOI: 10.26653/1561-7785-2017-3-2

Dmitriev R.V. Assessing potential threat of hiv-infection spread in Russia by migrants from asian and african countries. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 67–73. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.08.eng

Получена: 04.04.2019

Принята: 08.08.2019

Опубликована: 30.09.2019



ПРИМЕНЕНИЕ ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ

Е.Г. Симонова^{1,2}, А.А. Шабейкин³, С.Р. Раичич¹, М.Н. Локтионова^{1,2},
С.А. Сабурова¹, М.А. Пяташина⁴, В.И. Ладный¹, А.М. Гулюкин³

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко, Россия, 109428, г. Москва, Рязанский проспект, 24, корп. 1

⁴Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, Россия, 420111, г. Казань, ул. Большая Красная, 30

Продемонстрированы возможности применения геоинформационных технологий в надзоре за сибирской язвой – инфекцией, сохраняющей свою актуальность. Показано, что, несмотря на снижение заболеваемости животных и людей, на территории Российской Федерации сохраняются риски осложнения ситуации, связанные с рецидивирующей активностью почвенных очагов. С использованием геоинформационной системы установлено, что современный ареал сибирской язвы приходится преимущественно на лесостепную, степную, сухостепную и Кавказско-Крымскую горные зоны. На территории этих природных зон зарегистрировано 82 % учтенных в XXI в. вспышек. Наблюдается отчетливая привязка сибирезвонного неблагополучия к районам с преобладанием выщелоченно-черноземных, обыкновенно-черноземных, горно-черноземных и горно-коричневых почв. На данных территориях в последние десятилетия возникла большая часть вспышек сибирской язвы. Показано, что все эти территории характеризуются теплым климатом, традиционно развитым животноводством, а также большой численностью поголовья скота в частном секторе, разведение которого связано с практикой свободного выпаса на территории почвенных очагов, а также использованием ручного труда. В рейтинге неблагополучия лидируют территории с высокой численностью поголовья крупного рогатого скота, который в настоящее время остается основным источником эпидемиологического риска. В качестве модели для демонстрации возможностей геоинформационной системы в совершенствовании эпидемиологического надзора за сибирской язвой в части оценки рисков выбрана Республика Татарстан – территория, которая в современных условиях характеризуется высокой эпизоотической активностью и регистрацией спорадической заболеваемости людей. Для данного субъекта выявлены территории риска, определены основные причины сибирезвонного неблагополучия, а также факторы, способствующие осложнению ситуации.

Ключевые слова: сибирская язва, почвенный очаг, стационарно неблагополучный пункт, сибирезвонное захождение, оценка риска, геоинформационная система.

© Симонова Е.Г., Шабейкин А.А., Раичич С.Р., Локтионова М.Н., Сабурова С.А., Пяташина М.А., Ладный В.И., Гулюкин А.М., 2019

Симонова Елена Геннадиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций (e-mail: simonova_e_g@mail.ru; тел.: 8 (495) 602-12-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>).

Шабейкин Александр Александрович – кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпизоотологии (e-mail: viev@mail.ru; тел.: 8 (925) 504-64-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3413-8131>).

Раичич Стефан Радюль – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций (e-mail: anthraxcrie@gmail.com; тел.: 8 (495) 672-11-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7734-7382>).

Локтионова Марина Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций (e-mail: anthraxcrie@gmail.com; тел.: 8 (903) 618-37-96; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1332-519X>).

Сабурова Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций (e-mail: anthraxcrie@gmail.com; тел.: 8 (495) 672-11-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9332-0526>).

Пяташина Марина Александровна – доктор медицинских наук, руководитель (e-mail: rpn.rt@tatar.ru; тел.: 8 (843) 238-98-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-3993>).

Ладный Виктор Иванович – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций (e-mail: anthraxcrie@gmail.com; тел.: 8 (495) 672-11-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7525-8127>).

Гулюкин Алексей Михайлович – кандидат биологических наук, директор (e-mail: admin@viev.r; тел.: 8 (495) 970-03-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2160-4770>).

Несмотря на сложность решения проблем, связанных с ликвидацией и элиминацией сибирской язвы, задача по дальнейшему снижению заболеваемости населения Российской Федерации и даже прекращению инфицирования людей в условиях спорадической заболеваемости животных представляется весьма реальной [1–3]. Этому способствуют накопленный многолетний опыт по управлению эпидемическим процессом, в котором ключевая роль отводится эпизоотолого-эпидемиологическому надзору. В этой связи усилия исследователей в последние годы нацелены на совершенствование организационной, а самое главное – содержательной и методологической составляющей надзора за сибирской язвой [4].

Информатизация общества, развитие геоинформационных систем (ГИС) открывают новые возможности в области анализа и оценки эпизоотологического и эпидемиологического риска. При этом ГИС-технологии рассматриваются в качестве инструмента предэпидемической диагностики и прогнозирования ситуации [5, 6]. Они позволяют накапливать значительные массивы информации о факторах риска, проводить сопряженный многофакторный анализ с выявлением индикаторов эпизоотологического и эпидемиологического неблагополучия, определять тенденции и прогнозы дальнейшего развития ситуации [7]. Необходимость проведения мониторинга природных и социальных факторов риска продемонстрировала Ямальская вспышка сибирской язвы в 2016 г. [8, 9]. В таком мониторинге за единицы наблюдения принимаются почвенные очаги сибирской язвы, расположенные в их границах стационарно неблагополучные пункты (СНП) [10], а также сибиреязвенные захоронения животных [11], опасность которых также можно определить с помощью ГИС.

Таким образом, на настоящем этапе развития науки и практики разработка и внедрение ГИС-технологий в надзор за сибирской язвой представляется важнейшим направлением деятельности по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Цель исследования состояла в оценке современной эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве и рисков ее осложнения на территории Российской Федерации с использованием геоинформационной системы.

Материалы и методы. Материалами для проведения исследования явились данные официальной статистики, собранные в период с 2001 по 2018 г. (формы федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 23–06 и 23–09

«Сведения о вспышках инфекционных заболеваний», статистические данные о заболеваемости сибирской язвой животных в Российской Федерации – ф. 1-ВЕТ, ф. 1-ВЕТ А); информационно-аналитические и архивные материалы; данные Кадастра стационарно-неблагополучных по сибирской язве пунктов (СНП) Российской Федерации [12] с дополнениями от 2017 г. (35631 СНП), актуализированные данные регионального Кадастра Республики Татарстан (1205 СНП), а также информация о 806 сибиреязвенных захоронениях (СЯЗ), учтенных на территории данного субъекта.

Для оценки действующих рисков использовали материалы Росстата о структуре и численности населения сельскохозяйственных животных, имеющих эпизоотологическое значение¹, а также другие открытые ресурсы, характеризующие социально-экономическое развитие изучаемых территорий.

Пространственно-временная динамика ситуации по сибирской язве на территории Российской Федерации, а также возможность ее осложнения в связи с действием факторов риска на модели Республики Татарстан оценивались в ГИС-приложениях, построенных на платформах ArcGIS и QGIS. С этой целью были созданы цифровые карты локализации и проявления активности СНП, а также расположения СЯЗ. Формирование тематических карт проводилось в несколько этапов, состоящих из разработки и наполнения картографической базы данных о зарегистрированных вспышках сибирской язвы и проявлениях активности СНП, геокодирования СНП и СЯЗ, а также последующего внедрения в разработанный ГИС-проект картографических слоев, отражающих привязку к населенным пунктам, административное деление, природно-сельскохозяйственное районирование территории, почвенные, ландшафтные и гидрографические условия. Для исследования особенностей территориального распределения СНП и СЯЗ на территории Республики Татарстан в ГИС-приложении были построены цифровая карта с градиентным окрашиванием административных районов в зависимости от числа вспышек сибирской язвы, а также «тепловая» карта, отражающая через градиентную заливку зоны наибольшей плотности расположения пространственных объектов.

Результаты и их обсуждение. За почти столетний период наблюдений интенсивность и география сибирской язвы в России претерпели значительные изменения. Максимальное число учтенных вспышек заболеваний животных сибирской язвой приходилось на середину XX в., которое к 1950 г. достигло 2273. Вспышки сибирской язвы среди животных приводили к заражению людей. В этот период в РСФСР среди населения регистрировалось более 500 случаев сибирской язвы [13].

¹ Основные показатели сельского хозяйства в России в 2017 году: бюллетень [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. – 2018. – URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140096652250 (дата обращения: 03.03.2019).

Реализация комплекса мер, направленных на разрыв эпизоотической цепи (обязательное сжигание павших животных, а также широкомасштабная регулярная вакцинация сельскохозяйственных животных), способствовала неуклонному снижению интенсивности эпизоотий сибирской язвы. Число вспышек снижалось по экспоненте, уменьшаясь каждые 10 лет, примерно в три раза [14, 15].

С 2001 г. в России ежегодно регистрировалось в среднем 7 эпизоотических очагов, а в последнее десятилетие среднегодовое число вспышек болезни уже равнялось 3,6. В 2001–2018 гг. было зарегистрировано 2926 случаев заболеваний животных. Одновременно со снижением заболеваемости животных сибирской язвой значительно уменьшилось количество территорий Российской Федерации, на которых регистрировались вспышки. Так, если в 50-е гг. прошлого века сибирская язва выявлялась на территориях 79 субъектов страны, то в последние 10 лет – только в 22 (рис. 1).

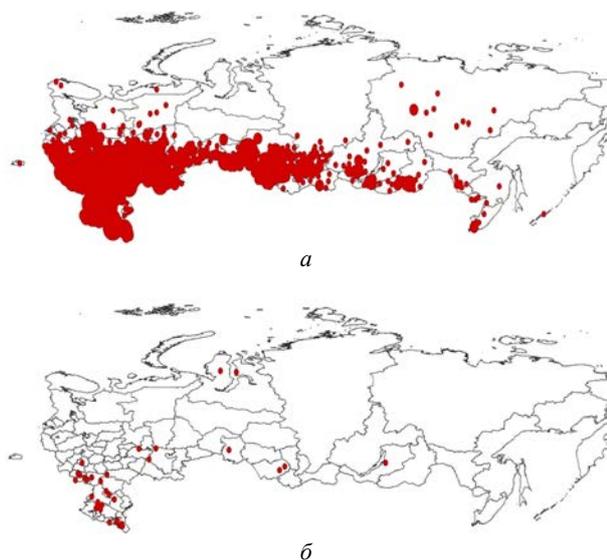


Рис. 1. Карта территориального распределения эпизоотических очагов сибирской язвы в Российской Федерации: *а* – в 1950–1959 гг.; *б* – в 2008–2017 гг.

Большинство СНП, проявивших активность, были расположены на территориях Центрального (22,2 %), Южного (20,7 %), Северо-Кавказского (20,0 %) и Приволжского (19,2 %) федеральных округов.

В 2001–2018 гг. зарегистрирован 171 случай сибирской язвы у людей. Следует отметить, что в последние годы отмечаются изменения в соотношении заболеваемости людей и животных. Так, если в прошлом веке эпизоотии среди животных не всегда сопровождалась заболеваемостью людей, то в настоящее время все регистрируемые эпизоотии связаны с заражением населения. Крупные эпидемические очаги, возникшие во время эпизоотий сибирской язвы, наблюдались в 2004 г. (г. Оренбург – 10 человек), 2008 г. (республики Бурятия и Башкор-

тостан – 8 и 11 человек соответственно), 2010 г. (Омская область и Республика Дагестан – по 6 заболевших), 2012 г. (Алтайский край – 6 человек), 2016 г. (Ямало-Ненецкий автономный округ – 36 случаев). Все перечисленные осложнения ситуации связаны с рецидивирующей активностью почвенных очагов, в том числе в местах расположения старых сибирезвенных захоронений (Алтайский край, республики Бурятия и Башкортостан), а также моровых полей (Ямало-Ненецкий автономный округ).

Результаты сопряженного анализа заболеваемости людей и животных показали, что иногда о случаях сибирской язвы у животных становится известно только после установления диагноза у человека. Так, проведенный анализ показал, что из 55 эпидемических очагов только 46 были связаны с заболеваниями животных. В 9 эпидемических очагах связь с заболеванием животных не установлена, но имелись указания на наличие контакта либо с животными, либо с животноводческим сырьем. Это может объясняться, с одной стороны, недоучетом заболеваемости животных, а с другой – действием социально-экономических рисков, приводящих к изменению структуры путей и факторов передачи возбудителя.

Таким образом, современная ситуация по сибирской язве в России, так же, как и в мире, характеризуется сохранением рисков ее осложнения, действие которых приводит не только к формированию эпизоотий, но и к заболеваемости населения, подвергающегося воздействию известных факторов риска [16, 17]. Примером может служить вспышка сибирской язвы в 2016 г. на Ямале, свидетельствующая о необходимости проведения постоянной комплексной оценки риска. Для решения этой сложной научно-практической задачи в последние годы успешно применяются современные ГИС-технологии, которые позволяют определить тенденции эпизоотической активности, а также проследить динамику изменений факторов риска, а следовательно, спрогнозировать возможные эпизоотические и эпидемические осложнения [18].

ГИС-технология позволяет определить территории эпизоотологического и эпидемиологического риска с зональной градацией уровня риска и идентификацией наиболее значимых факторов риска. Как показал проведенный пространственный анализ локализации эпизоотических вспышек, в последние 15 лет наблюдается отчетливая привязка сибирезвенного неблагополучия к районам, где преобладают черноземные почвы. На данных территориях зарегистрировано 58,1 % вспышек сибирской язвы (рис. 2).

Анализ распределения вспышек болезни по природно-сельскохозяйственным зонам позволил установить, что современный ареал сибирской язвы приходится преимущественно на лесостепную, степную, сухостепную и Кавказско-Крымскую горные зоны. На территорию этих четырех природных зон в XXI в. пришлось 82 % от учтенных вспышек. Все эти

Таблица 1

Проявление активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов в зависимости от типа почвы, %

Тип почвы	Период активности стационарно-неблагополучных пунктов, гг.			
	1929–1953	1954–1978	1979–2002	2003–2017
Дерново-подзолистые	8,3	3,9	5,4	1,4
Серо-лесные	12,3	4,8	7	4,1
Выщелоченно-черноземные	14,8	14,8	25,4*	24,3*
Типично-черноземные	1,1	3,1	9,2	8,1
Обыкновенно-черноземные	6,5	7,9	17,1*	24,3*
Южно-черноземные	2,6	3	9,2*	1,4
Каштановые	0,2	0,4	2	2,7
Каштаново-солонцовые	0,9	1	3,3	5,4
Прочие	63,3	71,1	31,4	38,3

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с периодами 1929–1953 и 1954–1978 гг.

тогда как доля активности территорий с серо-лесными и дерново-подзолистыми почвами заметно снизилась (табл. 1).

Одновременно с 2,0 до 16,3 % увеличилась доля районов, расположенных в горной местности. Учитывая сложность ландшафта горных районов и сочетания там сразу нескольких типов почв, определение типа почвы, где происходила манифестация СНП, является приблизительным, но наиболее вероятно, что заражение животных происходило на пастбищах, которые преимущественно располагаются в местностях с горно-черноземными и горно-коричневыми почвами (республики Дагестан и Чеченская).

Анализ пространственного распределения СНП и СЯЗ в условиях определенного региона в ГИС-приложении на картах более крупного масштаба позволяет проводить детализированное изучение рисков.

В качестве модели для демонстрации возможностей ГИС в совершенствовании эпизоотологического надзора за сибирской язвой в части оценки рисков выбрана Республика Татарстан – субъект, входящий в зону постоянного эпизоотического неблагополучия. За последние 100 лет на данной территории было зарегистрировано 2035 вспышек в 1205 СНП (3,4 % от всех СНП по сибирской язве Российской Федерации, седьмое место в Российской Федерации). В настоящее время неблагополучными являются 37,5 % населенных пунктов республики (27-е место в Российской Федерации), плотность СНП составляет 17,7 на 1000 км² (14-е место в Российской Федерации).

В 2001–2018 гг. Республика Татарстан характеризовалась высокой эпизоотической активностью,

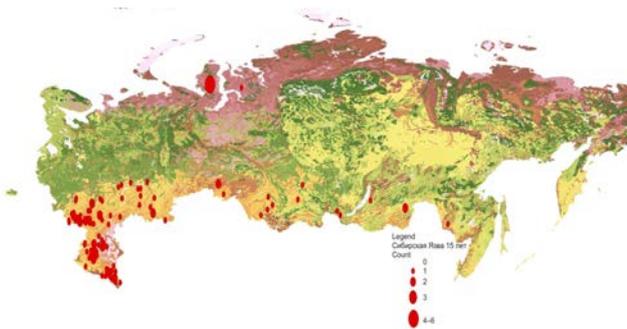


Рис. 2. Вспышки сибирской язвы, зарегистрированные в 2003–2018 гг., на почвенной карте России

территории характеризуются теплым климатом, традиционно развитым животноводством, а также большой численностью поголовья скота в частном секторе. Известно, что особую эпизоотологическую значимость в настоящее время представляют крупный (КРС) и мелкий (МРС) рогатый скот, находящийся в личных и фермерских хозяйствах, расположенных на неблагополучных по сибирской язве территориях.

По данным Росстата, в 2017 г. в структуре поголовья скота наибольший удельный вес составляют овцы (36,9 %), свиньи (34,9 %) и КРС (28,2 %). При этом КРС в основном содержится в сельскохозяйственных организациях (44,2 %) и хозяйствах населения (42,4 %), свиньи – в сельскохозяйственных организациях (85,6 %), овцы – в хозяйствах населения (46,5 %) и фермерских хозяйствах (37,0 %).

Основная часть поголовья КРС сосредоточена в Приволжском (27,6 %), Сибирском (21,9 %), Центральном (15,6 %), Южном (12,5 %) и Северо-Кавказском (11,8 %) федеральных округах. Лидируют в рейтинге по поголовью КРС республики Башкортостан, Татарстан, Дагестан, Алтайский и Краснодарский края, Ростовская и Оренбургская области, то есть территории, характеризующиеся стационарным неблагополучием по сибирской язве. Значительное поголовье КРС находится на территориях Новосибирской, Воронежской, Брянской, Саратовской областей, Забайкальского и Красноярского краев, Республики Калмыкия, которые также имеют СНП.

Основная часть поголовья МРС находится в Северо-Кавказском (40,0 %), Южном (26,4 %), Сибирском (16,1 %) и Приволжском (11,0 %) федеральных округах. Первые в рейтинге по количеству МРС – республики Дагестан, Калмыкия, Тыва, Карачаево-Черкесская, Ставропольский край, Астраханская, Ростовская, Волгоградская области. Более 400 тысяч голов МРС находится на территориях республик Башкортостан и Алтай, Забайкальского края и Саратовской области, то есть на территориях риска.

Сравнивая границы нозоареала за разные временные отрезки, можно отметить, что начиная с конца прошлого века значительно выросла эпизоотологическая значимость территорий с выщелоченно-черноземными и обыкновенно-черноземными почвами,

Таблица 2

Проявления активности стационарно-неблагополучных по сибирской язве пунктов на территории Республики Татарстан

Район	Населенный пункт	Активность СНП				Заболеваемость	
		кратность, разы	первый год	предпоследний год	последний год	люди	животные
Гукаевский	д. Терово	1			2001		+
Черемшанский	с. Черный Ключ	2	1967	1967	2001		+
Муслимовский	д. Тегермянлек	1			2002		+
Сармановский	д. Мартыш Тамак	1			2003		+
Зеленодольский	с. Кугушево	2	1962	1962	2003	+	+
Бавлинский	с. Исергапово	3	1935	1953	2008		+
Кукморский	д. Княбаш	2	1937	1937	2014	+	+
	д. Люга	6	1942	1951	2014	+	+

которая проявилась в восьми СНП, расположенных в семи муниципальных районах, сибирской язвой заболело три человека (табл. 2).

Проведенное картирование СНП показало, что максимальное эпизоотическое неблагополучие в XXI в. приходится на северную и центральную части республики (рис. 3). Наиболее неблагополучными по плотности СНП являются Балтасинский, Елабужский, Менделевский, Альметьевский, Чистопольский, Атнинский и Кукморский районы, а также г. Набережные Челны. Во всех перечисленных районах, кроме Балтасинского и г. Набережные Челны, широко развито животноводство. Здесь в сельскохозяйственных организациях различных форм собственности, в том числе в крестьянско-фермерских хозяйствах, число которых на отдельных территориях (Кукморский район) превышает сотню, разводят КРС и МРС, а также свиней и лошадей, а следовательно, эта деятельность сопряжена с определенным риском.

Картирование СЯЗ показало, что они присутствуют в большинстве административных районов республики (рис. 4).

Однако пространственный анализ не обнаружил их четкой привязки к СНП, проявившим активность в последние 20 лет. Все захоронения удалены от СНП на расстояние 1000 м и более. Это вполне объясняется формированием в прошлом множественных почвенных очагов сибирской язвы в местах падежа животных, которые часто находились в удалении от границ участков, где впоследствии были организованы скотомогильники. Одновременно на любой территории нельзя исключить наличие спонтанных, нигде не учтенных захоронений животных, погибших от сибирской язвы, которые могли быть сделаны в период массовых эпизоотий в XIX и начале XX в.

При анализе плотности расположения объектов риска установлено, что сибирезязвенные захоронения приурочены преимущественно к районам, находящимся ближе к границам республики, с максимальной плотностью в ее северной части (рис. 5).

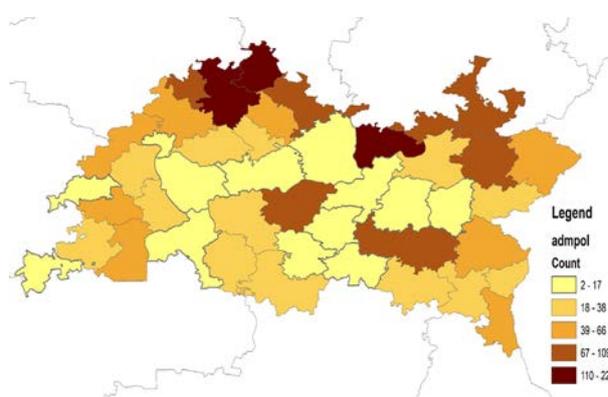


Рис. 3. Территориальное распределение стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов, зарегистрированных на территории Республики Татарстан

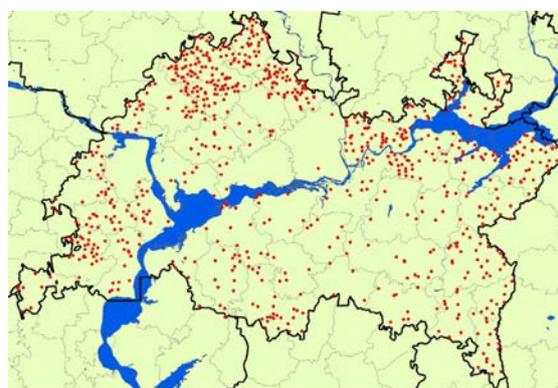


Рис. 4. Расположение сибирезязвенных захоронений на территории Республики Татарстан

Полученные результаты закономерно совпадают с характером распределения СНП на территории республики и соответствуют местам регистрации эпизоотий сибирской язвы, возникавших здесь в XX в. В ретроспективе последних 100 лет наиболее сильно от эпизоотий сибирской язвы пострадали животноводческие районы на севере Татарстана (рис. 6), что должно было привести к наиболее интенсивной кантаминации их территории спорами *B.anthraxis*.

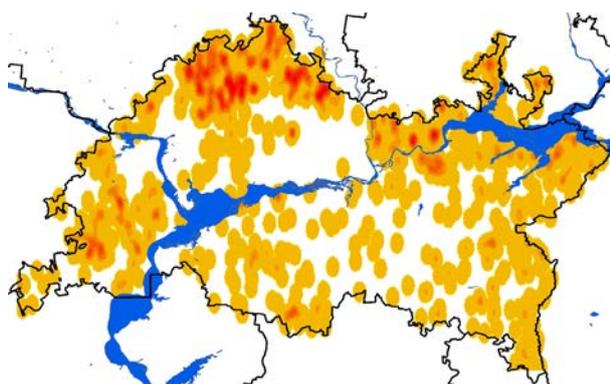


Рис. 5. «Тепловая» карта плотности расположения сибирязвенных захоронений на территории Республики Татарстан. Зоны повышенной плотности обозначены цветовой заливкой более темного цвета, где красный цвет соответствует максимальному показателю

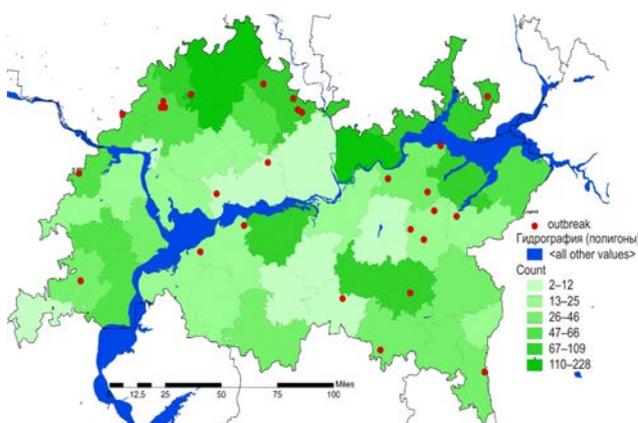
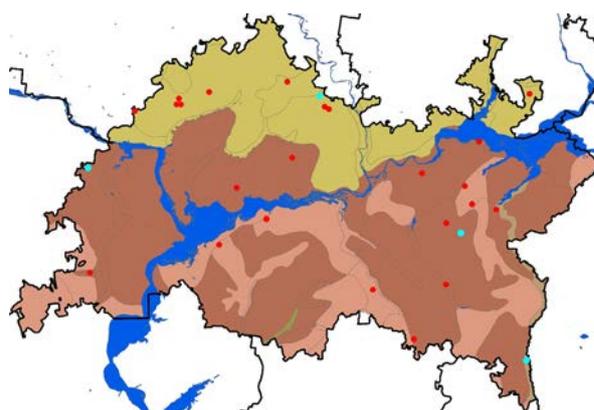


Рис. 6. Карта плотности вспышек сибирской язвы на территории Республики Татарстан

Однако здесь расположены земли со средним содержанием гумуса, преимущественно серо-лесные почвы, а высокогумусные черноземные почвы находятся в центре и на юге республики (рис. 7).

Если придерживаться концепции формирования почвенных зон «инкубации» [19, 20], то в условиях Республики Татарстан мы сталкиваемся с ситуацией, когда первоначально максимальное число почвенных очагов было сформировано на севере республики, тогда как наиболее стойкие почвенные очаги должны были сформироваться в центре и на юге республики. Данной гипотезе вполне соответствует регистрируемая эпизоотическая ситуация. За последние 30 лет вспышки сибирской язвы примерно в равной пропорции были распределены между районами с выщелоченными черноземными и серыми лесными почвами – 35 и 31 % соответственно.

С 2003 г. было зарегистрировано четыре вспышки сибирской язвы в четырех районах Республики Татарстан, расположенных на севере (Кукморский район), западе (Зеленодольский район), востоке (Сармановский район) и юго-востоке (Бавлинский район) республики. При этом сибирязвенное неблагополучие в основном (три вспышки) было



● Вспышки сибирской язвы с 1988 по 2002 г.
● Вспышки сибирской язвы после 2003 г.

Рис. 7. Территориальное распределение вспышек сибирской язвы на территории Республики Татарстан с 1988 по 2018 г. (совмещение с почвенной картой)

связано с рецидивированием СНП, расположенных на черноземных почвах.

Исключение составляет вспышка 2014 г., возникшая в Кукморском районе республики: на территории с высокой плотностью СНП и преобладанием серо-лесных почв, в которую были вовлечены несколько населенных пунктов, заболели два человека. Причиной формирования эпизоотии могло стать рецидивирование активности почвенных очагов, способствующее контаминации возбудителем заготавливаемых кормов, а также завоз зараженного скота с других неблагополучных территорий.

Выводы. В перспективе ближайших десятилетий при существующем порядке проведения ветеринарно-санитарных мероприятий и трендах в развитии животноводства эпизоотологическая ситуация по сибирской язве в Российской Федерации будет оставаться прежней. Сохранению рисков ее осложнения будет способствовать манифестация длительно молчавших почвенных очагов, при которой период ожидания может составлять от 40 лет и более.

Как показало исследование, опасность возникновения новых вспышек сибирской язвы существует в любом СНП при наличии рисков, к числу которых относятся соответствующие почвенные условия, а также контакт с потенциально опасной почвой восприимчивых животных. В связи с этим наибольший эпизоотологический и эпидемиологический риски в настоящее время приходится на частные сельскохозяйственные предприятия и хозяйства населения, где практикуется свободный выпас КРС и МРС и используется ручной труд.

Накопленные в картографических базах данные позволяют провести развернутый пространственно-временной анализ распространенности сибирской язвы на территории Российской Федерации. Его результаты свидетельствуют о продолжении

смещения зоны максимального эпизоотологического и эпидемиологического риска в районы с черноземными почвами. При этом в ряде регионов, в том числе в Республике Татарстан, сохраняется эпизоотологическая значимость других типов почв, особенно серых лесных и каштановых.

Применение ГИС-технологий в системе надзора за сибирской язвой в настоящее время является неотъемлемым инструментом эпиддиагностики и дает возможность установить динамику активности почвенных очагов, выдвинуть гипотезы о причинах и условиях развития эпизоотического и эпидемического процессов, а также ранжировать территории страны по степени потенциального эпизоотологического и эпидемиологического риска.

Интегрирование данных о стационарно-неблагополучных пунктах и сибирезвонных захоронениях с картографической основой административно-территориального деления и природно-сельскохозяйственного районирования на платформе ГИС-приложений является важным шагом на пути совершенствования прогнозирования рисков и обеспечения информационной поддержки принятия решений в области надзора и контроля за сибирской язвой на территории России.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. – М.: Интерсэн, 2002. – 384 с.
2. Сибирская язва: актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты / Г.Г. Онищенко, И.В. Дармов, Н.Т. Васильев, И.А. Кириллов, С.Г. Кикоть, С.В. Борисевич, А.С. Туманов, М.К. Бакулин [и др.]; под ред. Г.Г. Онищенко, И.В. Дармова, С.В. Борисевича. – 2-е изд., испр. и доп. – Сергиев Посад, 2018. – 591 с.
3. Макаров В.В. Сибирская язва в начале нового века // Ветеринария. – 2017. – № 1. – С. 3–8.
4. Пути совершенствования эпизоотологического надзора и контроля за сибирской язвой в Российской Федерации / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, А.Н. Куличенко, А.Г. Рязанова, Н.П. Буравцева, Е.И. Еременко, И.А. Дятлов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017. – № 1. – С. 84–88. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-84-88
5. Clarke K.C., McLafferty S.L., Tempalski B.J. On epidemiology and geographic information systems: a review and discussion of future directions // Emerg. Infect. Dis. – 1996. – № 2. – P. 85–92. DOI: 10.3201/eid0202.960202
6. Curtis A.C., Blackburn J.K., Sansyzybayev Y. Using a geographic information system to spatially investigate infectious disease // Encyclopedia of infectious diseases: modern methodologies / M. Tibayrenc ed. – London: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2007. – 800 p.
7. Blackburn J.K. Integrating Geographic Information Systems and Ecological Niche Modeling into Disease Ecology: A Case Study of Bacillus anthracis in the United States and Mexico // Emerging and Endemic Pathogens: Conference proceedings. Part of the NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. – Dordrecht: Springer, 2010. – P. 59–88. DOI: 10.1007/978-90-481-9637-1_7
8. Сибирская язва на Ямале: оценка эпизоотологических и эпидемиологических рисков / Е.Г. Симонова, С.А. Картавая, А.В. Титков, М.Н. Локтионова, С.Р. Раичич, В.А. Толпин, Е.А. Лупян, А.Е. Платонов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017. – № 1. – С. 89–93. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-89-93
9. Сибирская язва на Ямале: причины возникновения и проблемы диагностики / Ю.О. Селянинов, И.Ю. Егорова, Д.В. Колбасов, А.А. Листищенко // Ветеринария. – 2016. – № 10. – С. 3–7.
10. Проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации в современных условиях / Е.Г. Симонова, С.Р. Раичич, С.А. Картавая, М.Н. Локтионова, А.А. Шабейкин // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 2. – С. 90–94. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-90-94
11. Сибирезвонные скотомогильники: проблемы и решения / Л.И. Маринин, И.А. Дятлов, Н.А. Шишкова, В.Н. Герасимов. – М.: Династия, 2017. – 216 с.
12. Черкасский Б.Л. Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации. – М., 2005. – 829 с.
13. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. – М.: Медицина, 2003. – 589 с.
14. Анализ заболеваемости сибирской язвой в 2012 г., прогноз на 2013 г. / Е.И. Еременко, А.Г. Рязанова, Н.П. Буравцева, О.И. Цыганкова, Л.Ю. Аксенова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2013. – № 1. – С. 18–21.
15. Ситуация по сибирской язве в 2018 г., прогноз на 2019 г. / А.Г. Рязанова, Е.Б. Ежлова, Н.Д. Пакскина, О.В. Семенова, Л.Ю. Аксенова, Е.И. Еременко, Н.П. Буравцева, Т.М. Головинская [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 1. – С. 98–102. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-98-102
16. Schmid G., Kaufmann A. Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism // Clin Microbiol Infect. – 2002. – № 8. – P. 479–488. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2002.00500.x
17. Anthrax in humans and animals. Fourth edition [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2008. – P. 89–100. – URL: https://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax_webs.pdf (дата обращения: 03.03.2019).
18. Modeling the geographic distribution of Bacillus anthracis, the causative agent of anthrax disease, for the contiguous United States using predictive ecological niche modeling / J.K. Blackburn, K.M. McNyset, M.E. Hugh-Jones, A. Curtis // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2007. – Vol. 77. – P. 1103–1110. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0758
19. Van Ness G.B. Ecology of anthrax // Science. – 1971. – Vol. 172, № 3990. – P. 1303–1307. DOI: 10.1126/science.172.3990.1303
20. Bacillus anthracis, Bacillus cereus, and Bacillus thuringiensis – one species on the basis of genetic evidence / E. Helgason, O.A. Okstad, D.A. Caugant, H.A. Johansen, A. Fouet, M. Mock, I. Hegna, A.B. Kolsto // Applied and Environmental Microbiology. – 2000. – Vol. 66. – P. 2627–2630. DOI: 10.1128/aem.66.6.2627-2630.2000

Применение геоинформационных технологий для оценки эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по сибирской язве / Е.Г. Симонова, А.А. Шабейкин, С.Р. Раичич, М.Н. Локтионова, С.А. Сабурова, М.А. Патяшина, В.И. Ладный, А.М. Гулюкин // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 74–82. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.09

GEOINFORMATION TECHNOLOGIES FOR ASSESSING EPIZOOTOLOGIC AND EPIDEMIOLOGIC SITUATION WITH ANTHRAX**E.G. Simonova^{1,2}, A.A. Shabeikin³, S.R. Raichich¹, M.N. Loktionova^{1,2}, S.A. Saburova¹, M.A. Patyashina⁴, V.I. Ladnyi¹, A.M. Gulyukin³**¹Central Research Institute of Epidemiology, 3A Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, bld. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation³Ya. R. Kovalenko and K.I. Skryabin's Russian Scientific and Research Institute for Experimental Veterinary, 1 bld., 24 Ryazanskii Ave., Moscow, 109428, Russian Federation⁴Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, in the Republic of Tatarstan, 30 Bol'shaya Krasnaya Str., Kazan, 420111, Russian Federation

The article dwells on opportunities granted by application of geoinformation technologies in surveillance over anthrax, an infection that still remains rather dangerous. It was shown that, in spite of a decrease in incidence with anthrax among animals and people, risks persist on the RF territory; these risks are caused by residual activity in soil foci. A geoinformation system was applied to determine that at present areas where anthrax can be detected are predominantly located in forest-steppe zones, steppe zones, dry steppe zones, and Caucasian-Crimean mountain regions. 82 % of all the outbreaks detected in the 21st century occurred in these geographic zones. Unfavorable situation with anthrax seems to be clearly bound to territories with prevailing leached black earth, common black earth, mountain black earth, and mountain cinnamonic soil. Over the last years most anthrax outbreaks have occurred on these territories. All these territories were shown to have warm climate, with predominant stockbreeding in agriculture, as well as great numbers of cattle in private households; these cattle grazed freely on territories of natural foci with anthrax, and a lot of household work was handled manually. Territories that took leading places among unfavorable ones usually had a lot of households with cattle that nowadays remains a basic source of epidemiologic risk. We chose Tatarstan as a model region to show opportunities offered by a geoinformation system for improving epidemiologic surveillance over anthrax in relation to risk assessment. This territory was chosen due to high epizootologic activity and sporadic incidence among population detected there. We revealed risk territories in the region, determined basic reasons for unfavorable situation with anthrax as well as factors that made this situation even more complicated.

Key words: anthrax, soil focus, stationary unfavorable point, anthrax disposal, risk assessment, geoinformation system.

References

1. Cherkasskii B.L. Epidemiologiya i profilaktika sibirskoi yazyvu [Anthrax: epidemiology and prevention]. Moscow, Intersen Publ., 2002, 384 p. (in Russian).
2. Onishchenko G.G., Darmov I.V., Vasil'ev N.T., Kirillov I.A., Kikot' S.G., Borisevich S.V., Tumanov A.S., Bakulin M.K. [et al.] Sibirskaya yazyva: aktual'nye problem razrabotki i vnedreniya meditsinskikh sredstv zashchity [Anthrax: vital issues related to development and implementation of medical protection]. In: G.G. Onishchenko, I.V. Darmov, S.V. Borisevich eds. 2-nd edition. Sergiev Posad, 2018, 591 p. (in Russian).

© Simonova E.G., Shabeikin A.A., Raichich S.R., Loktionova M.N., Saburova S.A., Patyashina M.A., Ladnyi V.I., Gulyukin A.M., 2019

Elena G. Simonova – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Epidemiology Department, Leading researcher at the Laboratory for Epidemiology of Natural Foci Infections (e-mail: simonova_e_g@mail.ru; tel.: +7 (495) 602-12-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7179-9890>).

Aleksandr A. Shabeikin – Candidate of Veterinary Sciences, leading researcher at the Epizootology Laboratory (e-mail: viev@mail.ru; tel.: +7 (925) 504-64-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3413-8131>).

Stefan R. Raichich – junior researcher at the Laboratory for Epidemiology of Natural Foci Infections (e-mail: anthraxcrie@gmail.com; tel.: +7 (495) 672-11-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7734-7382>).

Marina N. Loktionova – Candidate of Medical Sciences, Associate professor at the Epidemiology Department, researcher at the Laboratory for Epidemiology of Natural Foci Infections (e-mail: anthraxcrie@gmail.com; tel.: +7 (903) 618-37-96; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1332-519X>).

Svetlana A. Saburova – Candidate of Medical Sciences, researcher at the Laboratory for Epidemiology of Natural Foci Infections (e-mail: anthraxcrie@gmail.com; tel.: +7 (495) 672-11-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9332-0526>).

Marina A. Patyashina – Doctor of Medical Sciences, Supervisor (e-mail: rpn.rt@tatar.ru; tel.: +7 (843) 238-98-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-3993>).

Viktor I. Ladnyi – researcher at the Laboratory for Epidemiology of Natural Foci Infections (e-mail: anthraxcrie@gmail.com; tel.: +7 (495) 672-11-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7525-8127>).

Aleksei M. Gulyukin – Candidate of Biological Sciences, Director (e-mail: admin@viev.r; tel.: +7 (495) 970-03-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2160-4770>).

3. Makarov V.V. Anthrax in the early 21st century. *Veterinariya*, 2017, no. 1, pp. 3–8 (in Russian).
4. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Kulichenko A.N., Ryazanova A.G., Buravtseva N.P., Eremenko E.I., Dyatlov I.A. [et al.]. Ways to improve the epidemiological surveillance and control of anthrax in the Russian Federation. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2017, no. 1, pp. 84–88 (in Russian).
5. Clarke K.C., McLafferty S.L., Tempalski B.J. On epidemiology and geographic information systems: a review and discussion of future directions. *Emerg. Infect. Dis.*, 1996, no. 2, pp. 85–92. DOI: 10.3201/eid0202.960202
6. Curtis A.C., Blackburn J.K., Sansyrbayev Y. Using a geographic information system to spatially investigate infectious disease. In: M. Tibayrenc ed. *Encyclopedia of infectious diseases: modern methodologies*, London, John Wiley & Sons, Inc. Publ., Hoboken, New Jersey, 2007, 800 p.
7. Blackburn J.K. Integrating Geographic Information Systems and Ecological Niche Modeling into Disease Ecology: A Case Study of *Bacillus anthracis* in the United States and Mexico. *Emerging and Endemic Pathogens: Conference proceedings. Part of the NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology*. Dordrecht, Springer, 2010, pp. 59–88. DOI: 10.1007/978-90-481-9637-1_7
8. Simonova E.G., Kartavaya S.A., Titkov A.V., Loktionova M.N., Raichich S.R., Tolpin V.A., Lupyan E.A., Platonov A.E. Anthrax in the territory of Yamal: assessment of epizootiological and epidemiological risks. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2017, no. 1, pp. 89–93 (in Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-89-93
9. Selyaninov Yu.O., Egorova I.Yu., Kolbasov D.V., Listishenko A.A. Anthrax in Yamal: reemergence causes and diagnostic issues. *Veterinariya*, 2016, no. 10, pp. 3–7 (in Russian).
10. Simonova E.G., Raichich S.R., Kartavaya S.A., Loktionova M.N., Shabeikin A.A. Manifestation of Activity of Potentially Hazardous as regards Anthrax Areas across the Russian Federation under Current Conditions. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2018, no. 2, pp. 90–94 (in Russian).
11. Marinin L.I., Dyatlov I.A., Shishkova N.A., Gerasimov V.N. Sibireyazvennye skotomogil'niki: problem i resheniya [Burial grounds of cattle that contain anthrax: problems and solution to them]. Moscow, Dinastiya Publ., 2017, 216 p. (in Russian).
12. KadastrstatsionarnoneblagopoluchnykhposibirskoiyazvepunktovRossiiskoiFederatsii [The cadastre of territories in the RF that are stationary unfavorable in terms of anthrax]. In: B.L. Cherkasskii ed. Moscow, 2005, 829 p. (in Russian).
13. Pokrovskii V.I., Onishchenko G.G., Cherkasskii B.L. Evolyutsiya infektsionnykh boleznei v Rossii v XX veke [Evolution of infectious diseases in Russia in the 20th century]. Moscow, Meditsina Publ., 2003, 589 p. (in Russian).
14. Eremenko E.I., Ryazanova A.G., Buravtseva N.P., Tsygankova O.I., Aksenova L.Yu. [et al.]. Evaluation of Anthrax Morbidity Rate in 2012, Prognosis for 2013. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2013, no. 1, pp. 18–21 (in Russian).
15. Ryazanova A.G., Ezhlova E.B., Paskina N.D., Semenova O.V., Aksenova L.Y., Eremenko E.I., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M. [et al.]. Epidemiological Situation on Anthrax in 2018, the Forecast for 2019. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2019, no. 1, pp. 98–102 (in Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-98-102
16. Schmid G., Kaufmann A. Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2002, no. 8, pp. 479–488. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2002.00500.x
17. Anthrax in humans and animals. Fourth edition. P. Turnbull ed. Geneva, World Health Organization, 2008, pp. 89–100. Available at: https://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax_webs.pdf (03.03.2019).
18. Blackburn J.K., McNyset K.M., Hugh-Jones M.E., Curtis A. Modeling the geographic distribution of *Bacillus anthracis*, the causative agent of anthrax disease, for the contiguous United States using predictive ecological niche modeling. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2007, vol. 77, pp. 1103–1110. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0758
19. Van Ness G.B. Ecology of anthrax. *Science*, 1971, vol. 172, no. 3990, pp. 1303–1307. DOI: 10.1126/science.172.3990.1303
20. Helgason E., Okstad O.A., Caugant D.A., Johansen H.A., Fouet A., Mock M., Hegna I., Kolsto A.B. *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, and *Bacillus thuringiensis* – one species on the basis of genetic evidence. *Applied and Environmental Microbiology*, 2000, vol. 66, pp. 2627–2630. DOI: 10.1128/aem.66.6.2627-2630.2000

Simonova E.G., Shabeikin A.A., Raichich S.R., Loktionova M.N., Saburova S.A., Patyashina M.A., Ladnyi V.I., Gulyukin A.M. Geoinformation technologies for assessing epizootologic and epidemiologic situation with anthrax. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 74–82. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.09.eng

Получена: 19.03.2019

Принята: 08.08.2019

Опубликована: 30.09.2019

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 504.75

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.10

Читать
онлайн



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВ ТЕМПЕРАТУРНО-ЗАВИСИМОЙ СМЕРТНОСТИ НА ОСНОВЕ УНИВЕРСАЛЬНОГО ИНДЕКСА ТЕПЛООВОГО КОМФОРТА – UTCI

Н.В. Шартова¹, Д.А. Шапошников², П.И. Константинов¹, Б.А. Ревич²

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

²Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, Россия, 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, 47

Осуществлено исследование отклика смертности населения на воздействие высоких и низких температур воздуха в городе Архангельске. Определен наилучший предиктор смертности при выборе из температуры воздуха и биоклиматического индекса *Universal Thermal Climate Index (UTCI)*, характеризующего теплоощущение человека. Установлены пороговые значения температур, при достижении которых наблюдается статистически достоверный прирост смертности, в зависимости от пола, возраста и причины смерти.

В работе были использованы данные о суточной смертности населения и метеорологических показателях с 1999 по 2016 г. Численным критерием для выбора наилучшего предиктора являлась относительная точность расчета атрибутивных фракций дополнительной смертности во время всех жарких и всех холодных дней. Расчеты проводились на основе пуассоновской регрессионной модели с учетом нелинейной зависимости смертности от температуры с распределенным лагом до 21 дня.

Несмотря на то что население Архангельска проживает в условиях холодного лета и умеренно-прохладной зимы, были определены атрибутивные фракции смертности как для холода, так и для жары. Летом высокие ночные температуры сильнее влияют на смертность, чем среднесуточные. Различия в смертности, связанной с температурным фактором, зависят не только от возраста (более уязвимо население старше 65 лет), но и от пола. Для мужчин выявлены более низкие пороговые значения жары, а также более высокие приросты смертности во время холодного воздействия. Для наиболее точной характеристики теплового и холодного стресса целесообразно использовать различные предикторы. Для определения температурных порогов и значений дополнительной смертности рекомендуется применять биоклиматический индекс *UTCI*.

Ключевые слова: волны жары, волны холода, смертность, население, болезни органов кровообращения, цереброваскулярные болезни, болезни органов дыхания, *Universal Thermal Climate Index (UTCI)*, Архангельск.

В настоящее время накоплено достаточно сведений об увеличении смертности при воздействии экстремально высоких или низких температур воздуха, но вопросы влияния климатических и погодных условий на показатели общественного здоровья продолжают оставаться крайне актуальными, особенно учитывая аномальную жару летом 2019 г. Доказано, что экстремальная жара или холод являются факторами риска возникновения дополнительных случаев смерти, в первую очередь от болезней

системы кровообращения и органов дыхания [1–3]. Если вопрос влияния жары на смертность населения к настоящему времени хорошо изучен, особенно в связи с глобальным потеплением [4], то воздействию холода уделяется меньшее внимание [5].

Для разработки своевременных профилактических мероприятий необходимо более точное понимание всех особенностей зависимости смертности от температуры воздуха, в том числе выявление различий в восприимчивости населения к окружающей

© Шартова Н.В., Шапошников Д.А., Константинов П.И., Ревич Б.А., 2019

Шартова Наталья Витальевна – кандидат географических наук, старший научный сотрудник (e-mail: shartova@yandex.ru; тел.: 8 (495) 939-21-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2758-9612>).

Шапошников Дмитрий Анатольевич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник (e-mail: dshap2014@gmail.com; тел.: 8 (499) 129-36-33; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-1974>).

Константинов Павел Игоревич – кандидат географических наук, старший преподаватель (e-mail: kostadini@mail.ru; тел.: 8 (495) 939-29-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5064-155X>).

Ревич Борис Александрович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения (e-mail: brevich@yandex.ru; тел.: 8 (499) 129-36-33; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

температуре в зависимости от пола, возраста и совершенствование методов прогнозирования отклика смертности на изменение погодных условий. В качестве перспективных предикторов смертности в последнее время рассматриваются биоклиматические индексы, более точно передающие теплоощущения человека по сравнению с температурой воздуха [6].

Население арктических регионов России, где наблюдаются выраженные климатические изменения, можно отнести к одной из наиболее уязвимых в этом отношении групп населения. При этом жители могут обладать различными адаптационными возможностями к воздействию жары или холода.

В связи с этим **целью работы** стало исследование отклика смертности населения на тепловое и холодное воздействие в городе Архангельске. На протяжении ряда лет город Архангельск является модельной территорией, на которой изучается воздействие температуры воздуха и температурных волн на смертность населения. В первом исследовании, выполненном в рамках проекта Европейского бюро ВОЗ по адаптации систем здравоохранения к климатическим изменениям, была использована пуассоновская модель для определения значений дополнительной температурно-обусловленной смертности [7]. Результатом последующего исследования был численный прогноз ожидаемой дополнительной смертности населения этого города и показано, что к 2040–2059 гг. снижение смертности в зимний период года компенсирует повышение смертности летом, и общий эффект потепления климата оказывается благоприятным – прогнозируется снижение среднегодовой смертности примерно на 2% [8]. Оценка различных биоклиматических индексов при определении относительных приростов смертности в периоды волн жары и холода была проведена в Архангельске, Мурманске и Якутске [9]. Периоды волн жары и холода – это дискретные погодные явления, поэтому риски во время таких волн характеризуются не только температурной зависимостью смертности, как показано в данной работе, но и длительностью непрерывного воздействия экстремальных температур. Поэтому и модели смертности в такого рода работах применяются особенные, например, учитывающие номер дня с начала волны. В частности, было показано, что в Архангельске в периоды волн жары обычная температура воздуха теснее связана со смертностью, чем эффективная температура. В настоящем исследовании впервые в России изучается применимость биоклиматического индекса Universal Thermal Climate Index (UTCI) в качестве маркера температурного стресса. Также стандартными статистическими численными методами тестируется ранее высказанная во многих работах гипотеза о более сильном влиянии высоких ночных температур, нежели дневных, во время жарких дней, из-за невозможности привычного для человека ночного отдыха организма от жары.

В настоящем исследовании решались две задачи:

1) определение наилучшего предиктора из рассматриваемых (температуры воздуха и биоклиматического индекса UTCI) отдельно для холодных и теплых дней года;

2) определение для выбранного предиктора пороговых значений температур, при достижении которых наблюдается статистически достоверный прирост смертности, в зависимости от пола, возраста и причины смерти.

Материалы и методы. *Регион исследования.*

Архангельск расположен в зоне умеренного климата с некоторыми чертами морского, с поправкой на географическую широту (64° с.ш., примерно в 220 км южнее Северного полярного круга). Это город с коротким прохладным летом и продолжительной умеренно-холодной зимой. В связи с прибрежным расположением характерны резкие смены погодных условий (возможны ультраполярные холодные вторжения с Карского моря). Годовая амплитуда температур составляет 29,1 °C [10], складываясь из среднемесячной температуры самого холодного месяца – января (–12,8 °C) и самого теплого – июля (16,3 °C).

Статистические данные по смертности населения. В работе использованы данные о суточной смертности населения (абсолютное количество случаев) в г. Архангельске за каждый день с 1999 по 2016 г. Для анализа выбран показатель смертности от всех естественных причин, то есть учитывались все причины смерти за исключением внешних воздействий, а также были изучены показатели смертности от болезней системы кровообращения (БСК), в том числе ишемической (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ), болезней органов дыхания (БОД). Статистические данные по перечисленным выше показателям были разработаны отдельно по полу и возрасту с выделением возрастных групп 30–64 года и старше 65 лет. Таким образом, в исследовании использованы 10 показателей смертности отдельно для мужчин и женщин.

Проверка достаточности данных о смертности для моделирования. Для проверки достаточности данных для регрессионного анализа вычислены среднесуточные значения смертности (μ) за период исследования. Учитывая полное число степеней свободы используемой нами статистической модели смертности, значение $\mu \lesssim 0,24$ является нижним пределом для выполнения условий теоремы Гаусса – Маркова. При меньших значениях μ статистическая мощность выборки будет недостаточна для получения надежных результатов регрессии. Среди выбранных для исследования показателей значения μ варьировались от 0,03 случая в день (смертность от БОД у женщин в возрасте 30–64 лет) до 5,0 случая в день (смертность от всех естественных причин у женщин старше 65 лет).

Выявлено, что недостаточной статистической мощностью обладают показатели смертности от БОД

среди мужчин и женщин обеих возрастных групп; ИБС и ЦВБ среди женщин и ЦВБ среди мужчин в возрасте 30–64 года. Это было учтено при дальнейшем анализе и интерпретации результатов.

Температурные предикторы смертности.

В качестве температурных предикторов для исследования влияния жарких и холодных погодных условий на смертность населения были использованы температура воздуха (Т) и биоклиматический индекс UTCI. Достоинство этого индекса заключается в его универсальности – он рассчитывается в диапазоне температур воздуха от –50 до +50 °С. Индекс учитывает физиологическую модель терморегуляции человека и представляет собой эквивалентную температуру для данной комбинации скорости ветра, солнечной радиации, влажности и температуры воздуха, которая дала бы такое же значение шкалы ощущений в эталонных условиях [11]. Соответствующая шкала оценки была разработана на основе смоделированных физиологических реакций и включала 10 категорий – от экстремального холодного стресса (ниже –40 °С) до экстремального теплового стресса (выше +46 °С).

Первой задачей исследования был выбор наиболее информативного предиктора смертности, который точнее предсказывал бы температурно-зависимую компоненту смертности отдельно для всех жарких и для всех холодных дней за анализируемый период. Температурная зависимость смертности имеет четко выраженный минимум (ММТ – minimum mortality temperature). Все дни с температурами выше ММТ считались «жаркими», а с температурами ниже ММТ – «холодными». Для жарких дней выбирался наилучший предиктор из шести: среднесуточного, максимального дневного, максимального ночного значений температуры и UTCI. Для холодных дней – из четырех: среднесуточного и минимального суточного значений температуры и UTCI (табл. 1). Ночные значения вычислялись за интервал между 22 ч предыдущего дня и 8 ч утра. Используются данные восьмисрочных наблюдений метеопараметров по метеостанции Архангельска (индекс ВМО 22550). Расчет индекса UTCI произведен с помощью программно-пакета Rayman [12].

Численным критерием для выбора наилучшего предиктора являлась точность расчета атрибутивных фракций дополнительной смертности во время всех жарких и всех холодных дней (AF_{heat} и AF_{cold}). Точность характеризовалась относительной стандартной ошибкой (RSE) оценочных значений этих величин, вычисленных из сопоставимых моделей смертности. Величина $RSE \leq 0,5$ дает достоверную на 95%-ном уровне оценку AF, что соответствует критерию Стьюдента $t = 1/RSE > 1,96$. Расчет популяционной атрибутивной фракции AF_x и атрибутивного числа исходов AN_x для заданной экспозиции x проводился на основе пуассоновской модели согласно методике, приведенной в работе [13].

Таблица 1

Температурные предикторы в исследовании влияния жары и холода на смертность

Температурный предиктор	Влияние жары	Влияние холода
T_{day_max}	✓	–
T_{night_max}	✓	–
T_{mean}	✓	✓
T_{min}	–	✓
$UTCI_{day_max}$	✓	–
$UTCI_{night_max}$	✓	–
$UTCI_{mean}$	✓	✓
$UTCI_{min}$	–	✓

Примечание: day_max – дневной максимум; $night_max$ – ночной максимум, $mean$ – среднее за сутки; min – минимальное за сутки; символом «✓» отмечены выбранные для исследования индексы.

Атрибутивное число смертей вычислялось относительно гипотетической ситуации, когда температура в день i была равна ММТ. Можно определить кумулятивный относительный риск $RR_{overall}$, накопленный в популяции в течение периода времени L дней после воздействия температуры воздуха T_i , как прирост смертности в среднем на один день периода воздействия по отношению к указанной выше гипотетической ситуации. Такая возможность реализуется в моделях с распределенным лагом, которые предполагают, что воздействие длится в течение L дней, а по истечении этого периода дальнейшим воздействием можно пренебречь. Атрибутивное число смертей $AN(T_i)$, накопленное в популяции в течение L дней после экспозиции к температуре T_i , определяется как среднее превышение суточной смертностью M_i минимальной смертности MM :

$$AN(T_i) = \frac{\sum_{lag=0}^L (M_{i+lag} - MM)}{(L+1)} = (RR_{overall} - 1)MM.$$

Для вычисления оценочного значения атрибутивной смертности \widehat{AN}_i для всех дней периода исследования была использована *нелинейная модель смертности с распределенным лагом*, подробно описанная в [14]. В предыдущих исследованиях в крупнейших городах (Лондон, Нью-Йорк), где доступна очень хорошая статистика по ежедневной смертности, было показано, что в качестве максимального лага L , за которое эффект воздействия экстремальных температур достигает насыщения, достаточно взять три недели [15], что и было использовано в нашей работе. Просуммировав \widehat{AN}_i за все дни периода исследования, получаем общую атрибутивную смертность \widehat{AN}_{tot} , которую можно подразделить на два слагаемых, соответствующих

всем дням с температурами выше оптимальной (\widehat{AN}_{heat}) и всем дням с температурами ниже оптимальной (\widehat{AN}_{cold}). После этого определяются атрибутивные фракции для жары и холода:

$$\widehat{AF}_{cold} = \frac{\widehat{AN}_{cold}}{M_{tot}}; \quad \widehat{AF}_{heat} = \frac{\widehat{AN}_{heat}}{M_{tot}},$$

где M_{tot} означает суммарную смертность за все дни периода исследования. Пользовательская функция *attrdl.R* для вычисления этих параметров в программной среде R была написана для R-пакета *dlnm* 2.2.0 и доступна в онлайн-приложении к работе [13]. Эта функция также позволяет вычислить эмпирические доверительные интервалы (ДИ) вокруг атрибутивных фракций методом Монте-Карло, предполагая нормальные распределения модельных коэффициентов. Перебирая модели смертности с альтернативными температурными предикторами из табл. 1, был найден наилучший предиктор, минимизирующий относительную стандартную ошибку вычисления атрибутивных долей.

Второй задачей исследования стало вычисление порогов холода и жары для наиболее информативных предикторов. В силу конечности массива исходных данных для моделирования величина ММТ определяется приблизительно как модельная оценка. В связи с этим нами использован эмпирический метод оценки стандартного отклонения и 95%-ного доверительного интервала ММТ, предложенный в работе [16]. Правую (верхнюю) границу 95%-ного доверительного интервала ММТ будем считать искомым «порогом жары», выше которого прирост смертности становится статистически достоверным. Левую (нижнюю) границу этого интервала следует считать «порогом холода».

На заключительном этапе исследования проведена линейаризация полученных зависимостей кумулятивного относительного риска $RR_{overall}(T)$ для предикторов, показавших наилучшую предсказательную способность. Относительный прирост смертности во время жары рассчитан на один градус прироста значения предиктора в среднем на интервале от ММТ до 97,5-го перцентиля исторического многолетнего распределения данного предиктора. Для холодных дней – на один градус снижения температуры в интервале от ММТ до 2,5-го перцентиля.

Результаты и их обсуждение. Проведенная оценка и анализ среднемесячных значений UTCI за 1999–2016 гг. показали, что для Архангельска с июня по сентябрь характерны в среднем комфортные биоклиматические условия – отсутствие температурного стресса, значения индекса от +9...+26 °C (рис. 1). В течение января – февраля наблюдаются условия сильного холодного стресса (–13...–27 °C), а в остальные месяцы – умеренного или слабого (+9...–13 °C).

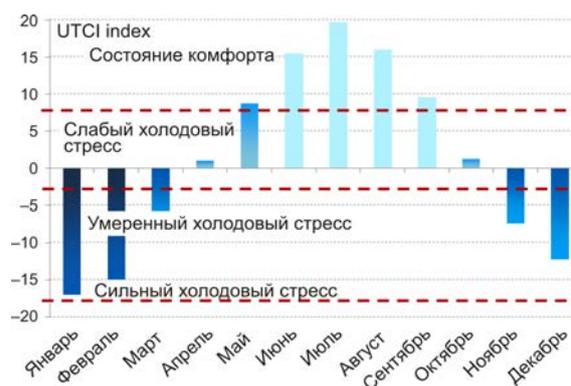


Рис. 1. Среднемесячные значения биоклиматического индекса UTCI (°C) в г. Архангельске в 1999–2016 гг.

Табл. 2 и 3 содержат информацию для выбора наилучшего предиктора путем минимизации относительной стандартной ошибки определения атрибутивной фракции смертности для жары и холода. Как для холода, так и для жары получены убедительные доказательства в пользу выбора одного из нескольких возможных предикторов в качестве «наилучшего», то есть наиболее тесно в статистическом смысле связанного со смертностью.

Наиболее убедительные результаты были получены для жары. Выбор наилучшего предиктора был возможен лишь для 14 показателей (для остальных шести показателей температурные зависимости в области высоких температур вообще не были получены). Из этих 14 в 11 случаях наилучшим предиктором оказался ночной максимум универсального индекса термического комфорта $UTCI_{night_max}$ (из шести альтернативных предикторов).

Для жары были получены достоверные оценки AF_{heat} только для двух показателей из 20 – ИБС и БСК у мужчин старше 65 лет, что подтверждает большую подверженность пожилых людей негативному воздействию жары. Ряд предыдущих исследований [3, 17, 18] подтвердил, что население старшей возрастной группы является более чувствительным к воздействию жаркой погоды.

Во время холодных дней предикторы показали различную предсказательную способность в зависимости от пола. Для женщин предпочтительным предиктором была признана среднесуточная температура T_{mean} , (для шести показателей смертности из 10). Для мужчин таким критерием является минимальное суточное значение биоклиматического индекса $UTCI_{min}$, (для восьми показателей из 10). В настоящее время мы не можем достоверно объяснить полученные различия в предикторах в зависимости от пола. В том числе они могут быть связаны с различной физической и социальной активностью мужчин и женщин в зимний период. Как возможный предиктор смертности в холодные дни, UTCI показал себя в исследованиях в Чехии [19] и Иране [20].

Таблица 2

Атрибутивные фракции для жары (AF_{heat}) (минимальная относительная ошибка оценки (RSE) выделена жирным)

Причина смерти	$T_{day\ max}$		$T_{night\ max}$		T_{mean}		$UTCI_{day\ max}$		$UTCI_{night\ max}$		$UTCI_{mean}$		Наилучший предиктор
	AF_{heat}	RSE	AF_{heat}	RSE	AF_{heat}	RSE	AF_{heat}	RSE	AF_{heat}	RSE	AF_{heat}	RSE	
Женщины в возрасте 30–64 лет													
ИБС	0,001	7,000	0,0000	NA	0,001	7,450	NA		0,004	2,563	0,0000	NA	$UTCI_{night\ max}$
ЦВБ	NA		NA		NA		NA		NA		NA		
БСК	NA		NA		NA		NA		NA		NA		
БОД	0,025	0,600	0,25	1,090	0,27	1,056	0,015	1,283	0,016	1,438	0,010	2,025	$T_{day\ max}$
Все естеств.	0,0025	1,800	NA		0,0003	6,333	0,0011	2,864	0,000	NA	0,000	NA	$T_{day\ max}$
Женщины старше 65 лет													
ИБС	0,0016	2,141	0,0012	2,146	0,0005	3,800	0,0000	NA	0,0019	1,803	NA		$UTCI_{night\ max}$
ЦВБ	0,0025	1,720	0,004	1,188	0,0007	4,536	0,001	3,000	0,0043	1,052	0,0010	3,350	$UTCI_{night\ max}$
БСК	0,0032	0,938	0,0034	0,787	0,0014	1,696	0,0010	1,850	0,0040	0,681	0,0010	1,925	$UTCI_{night\ max}$
БОД	0,019	0,658	0,013	1,000	0,013	0,846	0,016	0,750	0,016	0,672	0,014	0,857	$T_{day\ max}$
Все естеств.	0,0030	0,933	0,0036	0,681	0,0015	0,741	0,0010	1,850	0,0041	0,622	0,0013	1,500	$UTCI_{night\ max}$
Мужчины в возрасте 30–64 лет													
ИБС	NA		NA		NA		NA		NA		NA		
ЦВБ	0,002	3,625	0,20	0,913	0,20	0,838	0,25	0,670	0,13	1,404	0,22	0,716	$UTCI_{night\ max}$
БСК	NA		NA		NA		NA		NA		NA		
БОД	NA		NA		NA		NA		NA		NA		
Все естеств.	0,0033	1,053	0,0042	0,750	0,0035	0,893	0,0015	1,917	0,0042	0,851	0,0024	1,260	$T_{night\ max}$
Мужчины старше 65 лет													
ИБС	0,007	0,893	0,0083	0,711	0,008	0,719	0,006	0,921	0,013*	0,442	0,008	0,719	$UTCI_{night\ max}$
ЦВБ	0,000	NA	0,003	3,250	0,003	2,833	0,003	3,250	0,003	3,250	0,003	2,833	$UTCI_{night\ max}$
БСК	0,005	1,150	0,006	0,833	0,005	0,950	0,005	1,000	0,009*	0,500	0,0062	0,694	$UTCI_{night\ max}$
БОД	NA		NA		NA		NA		NA		NA		
Все естеств.	0,0010	4,100	0,002	2,250	0,002	2,000	0,0014	2,714	0,006	0,667	0,0033	1,144	$UTCI_{night\ max}$

Примечание: * – достоверное на 95%-ном уровне значение AF.

Таблица 3

Атрибутивные фракции для холода (AF_{cold}) (минимальная относительная ошибка оценки (RSE) выделена жирным)

Причина смерти	T_{mean}		T_{min}		$UTCI_{mean}$		$UTCI_{min}$		Наилучший предиктор
	AF_{cold}	RSE	AF_{cold}	RSE	AF_{cold}	RSE	AF_{cold}	RSE	
Женщины в возрасте 30–64 лет									
ИБС	0,27	0,741	0,38	1,974	0,22	1,511	0,29	2,897	T_{mean}
ЦВБ	0,75	0,360	NA	NA	0,79	0,320	NA	NA	$UTCI_{mean}$
БСК	0,50	0,460	NA	NA	0,50	0,505	0,72*	0,229	$UTCI_{min}$
БОД	0,031	0,452	0,038	0,434	0,23	2,554	0,031	0,863	T_{min}
Все естеств.	0,22	0,443	0,49	0,383	0,23	0,467	0,39	0,571	T_{min}
Женщины старше 65 лет									
ИБС	0,29*	0,276	0,45	0,394	0,28*	0,393	0,56*	0,290	T_{mean}
ЦВБ	0,19*	0,447	0,22	1,273	0,21	0,464	0,22	1,364	T_{mean}
БСК	0,22*	0,250	0,27	0,602	0,21*	0,310	0,32	0,477	T_{mean}
БОД	0,43	0,576	NA	NA	0,38	0,770	0,20	1,025	T_{mean}
Все естеств.	0,15*	0,367	0,18	0,861	0,14*	0,411	0,23	0,630	T_{mean}
Мужчины в возрасте 30–64 лет									
ИБС	0,37	0,534	0,32	0,867	0,42	0,458	0,24*	0,448	$UTCI_{min}$
ЦВБ	0,001	6,750	0,000	NA	0,001	6,500	0,003	3,667	$UTCI_{min}$
БСК	0,21	0,940	0,16	0,750	0,22	0,977	0,15	0,550	$UTCI_{min}$
БОД	0,42	1,214	0,56	0,929	0,48	1,130	0,50	1,280	T_{min}
Все естеств.	0,14*	0,446	0,17*	0,368	0,14*	0,464	0,17*	0,353	$UTCI_{min}$
Мужчины старше 65 лет									
ИБС	0,26*	0,385	0,26*	0,356	0,31*	0,315	0,27*	0,352	$UTCI_{mean}$
ЦВБ	0,16	0,891	0,19	0,697	0,20	0,738	0,22	0,580	$UTCI_{min}$
БСК	0,20*	0,413	0,21*	0,369	0,25*	0,340	0,25*	0,300	$UTCI_{min}$
БОД	0,49	1,250	0,55	1,445	0,62	1,113	0,70	0,868	$UTCI_{min}$
Все естеств.	0,10	0,725	0,12	0,563	0,15	0,483	0,15*	0,417	$UTCI_{min}$

Примечание: * – достоверное на 95%-ном уровне значение AF.

Таблица 4

Температура, соответствующая минимальной смертности (ММТ), пороги жары и холода, соответствующие приросты смертности на единицу увеличения экспозиции

Причина смерти	Жара				Холод			
	ММТ, %	ММТ, °С	порог жары, °С	отн. прирост смертности, % на 1°С	ММТ, %	ММТ, °С	порог холода, °С	отн. прирост смертности, % на 1°С
Женщины в возрасте 30–64 лет								
Предиктор	UTCI _{night max}				T _{mean}			
ИБС	93	22,1	NA	2,0	95	19,2	-12,6	2,9
ЦВБ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-8,4	NA
БСК	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-8,1	NA
БОД	90	20,3	NA	8,6	NA	-12	-17	NA
Все естест.	98**	27	NA	NA	97	20,7	-12,5	1,3*
Женщины старше 65 лет								
ИБС	94	23,1	NA	1	97	20,4	17,1	1,8*
ЦВБ	93	21,8	NA	1,6	95	19,3	-10,5	1,4*
БСК	93	21,9	30,6	1,7	95	18,8	16,8	1,4*
БОД	90	20,1	NA	10,2	90	16,2	NA	3,8
Все естест.	92	21,5	26,7	1,5	95	18,4	-11,8	1,0*
Мужчины в возрасте 30–64 лет								
Предиктор	UTCI _{night max}				UTCI _{min}			
ИБС	NA	NA	NA	NA	98	16,1	10,3	2,0*
ЦВБ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
БСК	99**	28,6	NA	NA	95	13,5	-20,2	1,1*
БОД	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-21,1	NA
Все естест.	92	21,4	NA	1,5	93	12	-20,7	1,0*
Мужчины старше 65 лет								
ИБС	90	20,2	23	4,7*	93	11,7	8,9	2,2*
ЦВБ	91	21	NA	0,8	89	10,1	-6,3	3,4*
БСК	90	20,3	24,7	3,1	91	11,1	8,9	2,6*
БОД	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9,6	NA
Все естест.	90	20,4	NA	1,8	91	11	0,5	1,4*

Примечание: * – достоверное на 95%-ном уровне значение единичного прироста; ** – подозрительные (слишком высокие) значения ММТ, превышающие 97,5-ый перцентиль распределения UTCI_{night max}.

Для холодного воздействия (как для мужчин, так и для женщин) было получено гораздо больше статистически достоверных оценок AF, относящиеся ко всем рассматриваемым патологиям за исключением БОД. Чувствительным к воздействию является не только старшая возрастная группа, но и более молодое население – 30–64 лет.

Большой практический интерес представляют пороги жары и холода, при достижении которых будет наблюдаться статистически значимый прирост смертности. Эти результаты приводятся для наилучших предикторов, выбранных на предыдущем шаге исследования – UTCI_{night max}, T_{mean}, UTCI_{min}.

Величины ММТ и пороги жары приводятся для UTCI_{night max}. Всего параметр ММТ был определен для 15 показателей смертности (табл. 4). Исключая подозрительные значения, приходим к выводу, что величину ММТ чаще всего можно ожидать между 90 и 94-м перцентилем. Это соответствует достижению индексом UTCI_{night max} значений 20–21 °С. Большей точности расчета здесь нельзя ожидать. У мужчин отмечаются более низкие ММТ для показателя UTCI_{night max}, чем у женщин, особенно в старшей воз-

растной группе, так что мужчины более чувствительны к воздействию высоких температур. Это подтверждает полученный нами ранее в Ростове-на-Дону результат, что мужчины более чувствительны к температурному фактору, чем женщины, особенно в старшей возрастной группе [14].

Статистически достоверные пороговые значения для жары были определены лишь для четырех показателей смертности (это БСК и все естественные причины у женщин старше 65 лет, а также ИБС и БСК у мужчин старше 65 лет), которые варьировались от 23,0 ° до 30,6 °С для UTCI_{night max}. Естественно, что наибольший интерес из них представляет минимальная оценка, +23,0 °С, поскольку уже при достижении таких ночных максимумов биоклиматического индекса UTCI в Архангельске можно ожидать достоверного прироста смертности от ИБС у мужчин старшей возрастной группы. Ни одного достоверного порога жары не было установлено в средней возрастной группе 30–64 лет.

Вычисления относительного прироста смертности в % на один градус Цельсия показали, что для жарких дней они варьируются от 0,8 до 10,2 %

в зависимости от конкретной патологии и половозрастной группы, при этом практически все результаты не являются значимыми, кроме смертности от ИБС среди мужчин старше 65 лет (4,7 % на 1 °С).

Для интерпретации порогов холода у женщин необходимо учесть, что «порог экстремального холода», нужный для установления отрезка температур для линеаризации температурной зависимости, для T_{mean} равен $T_{2,5\%} = -22,8$ °С. У мужчин, поскольку использован другой предиктор, соответствующее значение 2,5-го перцентиля $UTCI_{2,5\%} = -31,5$ °С. Наибольшую сложность представляет объяснение неоднородности установленных порогов холода, изменяющимися в зависимости от показателя: от -12,6 до +17,1 °С (это 92-й перцентиль) среди женщин и от -21,1 до 10,3 °С (это 89-й перцентиль) среди мужчин.

Возможны два объяснения такого разброса. Первое – существование протяженного «плато» ниже точки ММТ в области переходных температур года. Это подтверждает типичный вид температурной зависимости смертности для Архангельска (рис. 2). В этом случае различия в оценках длины плато следует признать артефактом моделирования (он может быть устранен увеличением числа степеней свободы при моделировании температурной смертности, однако достоверность результатов при этом критически снижается из-за малого числа исходов в Архангельске).

Второе объяснение: «истинная» зависимость должна быть U-образной без плато, тогда «настоящие» пороги холода должны находиться вблизи ММТ, то есть эти пороги близки к максимальным установленным: +17,1 °С для T_{mean} и +10,3 °С для $UTCI_{min}$ (перцентили этих значений близки: 92 % и 89 %). Выбор в пользу того или иного объяснения можно будет сделать лишь после проверки устойчивости результатов моделирования ДИ ММТ на большом массиве данных о смертности (например, в многомиллионной Москве или Санкт-Петербурге).

Самым существенным отличием результатов моделирования для холода и для жары состоит в гораздо большем бремени доказательств достоверного влияния холодных температур. Так, в табл. 4 пять результатов линеаризации для женщин (из десяти) и семь (из десяти) для мужчин статистически значимы. Незначимые результаты, как правило, связаны с недостаточной статистической мощностью выборки смертности (см. выше). При этом средние приросты смертности на единицу снижения значения предиктора в области холодных температур для женщин (из достоверных оценок) составили от 1,0 до 1,8 %, а для мужчин от 1,0 до 3,4 %. Величина эффекта холода сильнее для мужчин, чем для женщин, это показывает сравнение всех достоверно установленных приростов смертности в старшей возрастной группе.

Полученные в данной работе результаты позволяют сравнить ущерб для здоровья от воздействия высоких и низких температур на население г. Архангельска, с учетом специфики местного климата, что хорошо согласуется с описанными выше биоклиматическими условиями города. Жители довольно редко испытывают тепловой стресс в летний период, поэтому было получено мало достоверных результатов об отклике смертности на жаркие дни. Вероятно, наиболее важным фактором, вносящим вклад в прирост смертности при наступлении жаркой погоды, являются высокие ночные температуры.

Большую часть года население города Архангельска проживает в условиях холодового стресса, что приводит к дополнительной обусловленной холодом смертности, численно оцененной в данном исследовании. Это соответствует полученным ранее результатам [8, 9]. Например, был установлен рост смертности от ИБС и естественных причин смерти в Архангельске во время холодовых волн 1999–2008 гг. [7]. Подобные результаты были выявлены и для другого северного города – Стокгольма, где было показано, что если количество

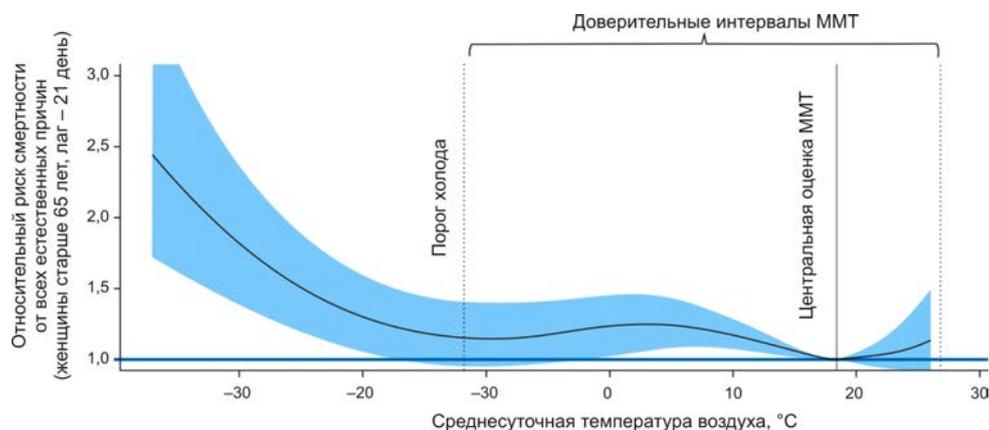


Рис. 2. Температурная зависимость смертности от всех естественных причин у женщин старше 65 лет в Архангельске: видно плато в области транзитных весенне-осенних температур. Сплошной вертикальной линией показана центральная оценка ММТ, а пунктирными линиями – ее доверительные интервалы. Левый вертикальный пунктир показывает порог холода

связанных с жарой дополнительных случаев смерти в течение последних 100 лет сокращается, то число дополнительных случаев смерти, связанных с холодом, остается стабильно высоким [21]. Большинство дополнительных случаев смерти от БСК и БОД связано с холодными днями в отдельных городах США [22], Китая [23, 24] и многих других регионах [1]. Таким образом, влияние холодной погоды на смертность населения до сих пор остается актуальным вопросом общественного здравоохранения.

Выводы. Несмотря на то что население Архангельска проживает в условиях холодного лета и умеренно-холодной зимы, нельзя исключить и влияния жаркой погоды на возникновение дополнительных случаев смерти. Наиболее ярко оно проявляется при наступлении высоких ночных температур. Необходимо разрабатывать и внедрять планы действий в случае наступления как экстремально жарких, так и холодных погодных условий, в том числе уделять внимание индивидуальным мерам предосторожности, включая медикаментозные средства [25, 26].

Различия в смертности, связанной с температурным фактором, проявляются не только в зависимости

от возраста (более уязвимо население в возрасте старше 65 лет), но и в зависимости от пола. Выявленные для мужчин более низкие пороговые значения жары, а также более высокие приросты смертности во время холодного воздействия свидетельствуют о большей уязвимости здоровья мужчин.

По отношению к тепловому и холодному стрессу целесообразно использовать различные предикторы. При анализе теплового воздействия – ночной максимум биоклиматического индекса UTCI, для холодного воздействия – среднесуточную температуру воздуха (как предиктор смертности среди женщин) и минимальное суточное значение UTCI (как предиктор смертности среди мужчин). Биоклиматический индекс UTCI рекомендуется использовать для определения температурных порогов и значений дополнительной смертности.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-05-60146).

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

Список литературы

1. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study / A. Gasparini, Y. Guo, M. Hashizume, E. Lavigne, A. Zanobetti, J. Schwartz, A. Tobias, S. Tong [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 369–375. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 62114-0
2. Global variation in the effects of ambient temperature on mortality: A systematic evaluation / Y. Guo, A. Gasparini, B.G. Armstrong, S. Li, B. Tawatsupa, A. Tobias, E. Lavigne, M. De Sousa Zanotti Stagliorio Coelho [et al.] // *Epidemiology*. – 2014. – Vol. 25, № 6. – P. 781–789. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000165
3. Опасность для здоровья населения Москвы высокой температуры и загрязнения атмосферного воздуха во время аномальных погодных явлений / Б.А. Ревич, Д.А. Шапошников, С.Л. Авалиани, К.Г. Рубинштейн, С.В. Емелина, М.В. Ширяев, Е.Г. Семутникова, П.В. Захарова, О.В. Кислова // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 36–40.
4. Sheridan S.C., Dixon P.G. Spatiotemporal trends in human vulnerability and adaptation to heat across the United States // *Anthropocene*. – Vol. 20. – P. 61–73. DOI: 10.1016/j.ancene.2016.10.001
5. Paschalidou A.K., Kassomenos P.A., McGregor G.R. Analysis of the synoptic winter mortality climatology in five regions of England: Searching for evidence of weather signals // *Science of the Total Environment*. – 2017. – Vol. 598. – P. 432–444. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.03.276
6. Di Napoli C., Pappenberger F., Cloke H.L. Assessing heat-related health risk in Europe via the Universal Thermal Climate Index (UTCI) // *International Journal of Biometeorology*. – 2018. – Vol. 62, № 7. – P. 1155–1165. DOI: 10.1007/s00484-018-1518-2
7. Влияние температуры воздуха на смертность населения Архангельска в 1999–2008 годах / Ж.Л. Варакина, Е.Д. Юрасова, Б.А. Ревич, Д.А. Шапошников, А.М. Вязьмин // *Экология человека*. – 2011. – № 6. – С. 28–36.
8. Опыт прогнозирования ожидаемой дополнительной смертности при потеплении климата на примере города Архангельска / Д.А. Шапошников, Б.А. Ревич, В.П. Мелешко, В.А. Говоркова, Т.В. Павлова, Ж.Л. Варакина // *Экология человека*. – 2013. – № 8. – С. 17–22.
9. Волны жары и холода в городах, расположенных в Арктической и Субарктической зонах как факторы риска повышения смертности населения на примере Архангельска, Мурманска и Якутска / Б.А. Ревич, Д.А. Шапошников, О.А. Анисимов, М.А. Белолуцкая // *Гигиена и санитария*. – 2018. – Т. 97, № 9. – С. 791–798.
10. Константинов П.И., Куканова Е.А. Городские острова тепла Российской Федерации: основные характеристики и проблемы изучения // *ENVIRONIS-2014: материалы международной конференции и школы молодых ученых по измерениям, моделированию и информационным системам для изучения окружающей среды*. – Томск, 2014. – Т. 29. – С. 162–164.
11. Towards a Universal Thermal Climate Index UTCI for Assessing the Thermal Environment of the Human Being / G. Jendritzky, G. Havenith, P. Weihs, E. Batchvarova // *Final Report COST Action 730*. – 2009. – 22 p.
12. Matzarakis A., Endler C. Climate change and thermal bioclimate in cities: impacts and options for adaptation in Freiburg, Germany // *International Journal of Biometeorology*. – 2010. – Vol. 54, № 4. – P. 479–483. DOI: 10.1007/s00484-009-0296-2

13. Gasparrini A., Leone M. Attributable risk from distributed lag models [Электронный ресурс] // BMC Medical Research Methodology. – 2014. – URL: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-55> (дата обращения: 12.03.2018). DOI: 10.1186/1471-2288-14-55
14. Температура воздуха и смертность: исследование пороговых значений жары и чувствительности населения на примере г. Ростов-на-Дону / Н.В. Шартова, Д.А. Шапошников, П.И. Константинов, Б.А. Ревич // *Фундаментальная и прикладная климатология*. – 2019. – Т. 2. – С. 66–94. DOI: 10.21513/2410-8758-2019-2-66-94
15. Gasparrini A., Armstrong B., Kenward M.G. Distributed lag non-linear models // *Statistics in Medicine*. – 2010. – Vol. 29. – P. 2224–2234. DOI: 10.1002/sim.3940
16. Tobías A., Armstrong B.G., Gasparrini A. Brief Report: Investigating Uncertainty in the Minimum Mortality Temperature. Methods and Application to 52 Spanish Cities // *Epidemiology*. – 2017. – Vol. 28. – P. 72–76. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000567
17. Linares C., Diaz J. Impact of heat waves on daily mortality in distinct age groups // *Gaceta Sanitaria*. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 115–119.
18. Robine J.M., Michel J.P., Herrmann F.R. Excess male mortality and age-specific mortality trajectories under different mortality conditions: A lesson from the heat wave of summer 2003 // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2012. – Vol. 133, № 6. – P. 378–386. DOI: 10.1016/j.mad.2012.04.004
19. Urban A., Kyselý J. Comparison of UTCI with other thermal indices in the assessment of heat and cold effects on cardiovascular mortality in the Czech Republic // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 952–967. DOI: 10.3390/ijerph110100952
20. Fallah Ghalhari G., Mayvaneh F. Effect of air temperature and universal thermal climate index on respiratory diseases mortality in Mashhad, Iran // *Archives of Iranian Medicine*. – 2016. – Vol. 19, № 9. – P. 618–624. DOI: 10.161909/AIM.004
21. Investigating changes in mortality attributable to heat and cold in Stockholm, Sweden / D. Oudin Åström, K.L. Ebi, A.M. Vicedo-Cabrera, A. Gasparrini // *International Journal of Biometeorology*. – 2018. – Vol. 62, № 9. – P. 1777–1780. DOI: 10.1007/s00484-018-1556-9
22. Socio-geographic disparity in cardiorespiratory mortality burden attributable to ambient temperature in the United States / Y. Zhang, Q. Xiang, Y. Yu, Z. Zhan, K. Hu, Z. Ding // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 694–705. DOI: 10.1007/s11356-018-3653-z
23. The burden of stroke mortality attributable to cold and hot ambient temperatures: epidemiological evidence from China / J. Yang, P. Yin, M. Zhou, C.Q. Ou, M. Li, J. Li, X. Liu, J. Gao [et al.] // *Environ Int*. – 2016. – Vol. 92–93. – P. 232–238. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62114-0
24. Seasonal variations of temperature-related mortality burden from cardiovascular disease and myocardial infarction in China / J. Yang, M. Zhou, C.Q. Ou, P. Yin, M. Li, S. Tong, A. Gasparrini, X. Liu [et al.] // *Environmental Pollution*. – 2017. – Vol. 224. – P. 400–406. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.02.020
25. Сравнительная оценка эффективности и безопасности фиксированных комбинаций лозартана с амлодипином или гидрохлортиазидом у больных артериальной гипертонией во время волн жары / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, З.Н. Бланкова, М.В. Вицены, Т.В. Цыбульская, Э.Ф. Неверова, Н.С. Самсонова // *Кардиологический вестник*. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 30–39.
26. Влияние повышения температуры воздуха на электролитный баланс, гемодинамику и качество жизни больных артериальной гипертонией и возможность профилактического использования препарата панангин / М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев, О.Н. Свирида, А.Е. Кузьмина, П.В. Галанинский, Л.С. Шаталина // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 159–164.

Определение порогов температурно-зависимой смертности на основе универсального индекса теплового комфорта – UTCI / Н.В. Шартова, Д.А. Шапошников, П.И. Константинов, Б.А. Ревич // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 83–93. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.10



UNIVERSAL THERMAL CLIMATE INDEX (UTCI) APPLIED TO DETERMINE THRESHOLDS FOR TEMPERATURE-RELATED MORTALITY

N.V. Shartova¹, D.A. Shaposhnikov², P.I. Konstantinov¹, B.A. Revich²

¹Moscow State University, 12 Bldg., 1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

²The Institute of Economic Forecasting of the Russian Academy of Sciences, 47 Nakhimovskii Ave., Moscow, 117418, Russian Federation

Our research goal was to examine a response in mortality among population in Arkhangelsk caused by exposure to high and low temperatures. We determined the best available mortality predictor out of air temperature and Universal Thermal Climate Index that characterizes how people feel temperature and detected threshold temperatures depending on sex, age, and cause of death; under exposure to such temperatures there was a statistically authentic increase in mortality.

We analyzed data on daily mortality among population and meteorological data collected in 1999–2016. Relative preciseness in calculating attributive fractions of additional mortality during all hot and cold days was taken as a numeric criterion for selecting the best predictor. All the calculations were accomplished basing on Poisson's regression model taking into account a non-linear dependence between mortality and weather with a distributed lag up to 21 days long.

Although people in Arkhangelsk live in a climate with cold summer and moderately cold winter, we determined attributive fractions of mortality both for cold and heat. In summer high temperatures at night have greater effects on mortality than average daily ones. Differences in temperature-related mortality depend not only on age (people who are older than 65 are more vulnerable in this respect) but also on sex. We detected lower threshold heat temperatures for males as well as greater increase in mortality among them caused by exposure to cold. It is advisable to use different predictors to obtain the maximum precise characteristics for heat and cold stress. We recommend applying UTCI to determine threshold temperatures and additional mortality.

Key words: heat waves, cold waves, mortality, population, circulatory organs diseases, cerebrovascular diseases, respiratory organs diseases, Universal Thermal Climate Index (UTCI), Arkhangelsk.

References

1. Gasparrini A., Guo Y., Hashizume M., Lavigne E., Zanobetti A., Schwartz J., Tobias A., Tong S. [et al.]. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet*, 2015, no. 386, pp. 369–375. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62114-0
2. Guo Y., Gasparrini A., Armstrong B.G., Li S., Tawatsupa B., Tobias A., Lavigne E., De Sousa Zanotti Stagliorio Coelho M. [et al.]. Global variation in the effects of ambient temperature on mortality: A systematic evaluation. *Epidemiology*, 2014, vol. 25, no. 6, pp. 781–789. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000165
3. Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Avaliani S.L., Rubinshtein K.G., Emelina S.V., Shiryayev M.V., Semutnikova E.G., Zakharova P.V., Kislova O.V. Hazard assessment of the impact of high temperature and air pollution on public health in Moscow. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 1, pp. 36–40 (in Russian).
4. Sheridan S.C., Dixon P. Spatiotemporal trends in human vulnerability and adaptation to heat across the United States. *Anthropocene*, 2017, no. 20, pp. 61–73. DOI: 10.1016/j.ancene.2016.10.001
5. Paschalidou A., Kassomenos P., McGregor G. Analysis of the synoptic winter mortality climatology in five regions of England: Searching for evidence of weather signals. *Science of the Total Environment*, 2017, vol. 598, pp. 432–444. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.03.276
6. Di Napoli C., Pappenberger F., Cloke H.L. Assessing heat-related health risk in Europe via the Universal Thermal Climate Index (UTCI). *International Journal of Biometeorology*, 2018, vol. 62, no. 7, pp. 1155–1165. DOI: 10.1007/s00484-018-1518-2
7. Varakina Zh.L., Yurasova E.D., Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Vyaz'min A.M. Air temperature impact on mortality in Arkhangelsk in 1999–2008. *Ekologiya cheloveka*, 2011, no. 6, pp. 28–36 (in Russian).

© Shartova N.V., Shaposhnikov D.A., Konstantinov P.I., B.A. Revich, 2019

Natalia V. Shartova – Candidate of Geographical Sciences, senior researcher (e-mail: shartova@yandex.ru; tel.: +7 (495) 939-21-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2758-9612>).

Dmitrii A. Shaposhnikov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, senior researcher (e-mail: dshap2014@gmail.com; tel.: +7(499) 129-36-33; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9191-1974>).

Pavel I. Konstantinov – Candidate of Geographical Sciences, senior lecturer (e-mail: kostadini@mail.ru; tel.: +7 (495) 939-29-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5064-155X>).

Boris A. Revich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory for Environment Quality Prediction and Population Health (e-mail: brevich@yandex.ru; tel.: +7 (499) 129-36-33; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

8. Shaposhnikov D.V., Revich B.A., Meleshko V.P., Govorkova V.A., Pavlova T.V., Varakina Zh.L. Experience of predicting of expected excess mortality due to climate change: a case study in Arkhangelsk. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 8, pp. 17–22 (in Russian).
9. Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Anisimov O.A., Belolutskaia M.A. Heat waves and cold spells in three arctic and subarctic cities as mortality risk factors. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 9, pp. 791–798 (in Russian).
10. Konstantinov P.I., Kukanova E.A. Gorodskie ostrova tepla Rossiiskoi Federatsii: osnovnye kharakteristiki i problem izucheniya [Urban heat islands in the Russian Federation: basic features and issues related to examining them]. *ENVIROMIS-2014: materialy Mezhdunarodnoi konferentsii i shkoly molodykh uchenykh po izmereniyam, modelirovaniyu i informatsionnym sistemam dlya izucheniya okruzhayushchei sredy*. Tomsk, 2014, vol. 29, pp. 162–164 (in Russian).
11. Jendritzky G., Havenith G., Weihs P., Batchvarova E. Towards a Universal Thermal Climate Index UTCI for assessing the thermal environment of the human being. *Final Report COST Action 730*, 2009, 6 p.
12. Matzarakis A., Endler C. Climate change and thermal bioclimate in cities: impacts and options for adaptation in Freiburg, Germany. *International Journal of Biometeorology*, 2010, vol. 54, no. 4, pp. 479–483. DOI: 10.1007/s00484-009-0296-2
13. Gasparrini A., Leone M. Attributable risk from distributed lag models. *BMC Medical Research Methodology*, 2014. Available at: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-55> (12.03.2018). DOI: 10.1186/1471-2288-14-55
14. Shartova N.V., Shaposhnikov D.A., Konstantinov P.I., Revich B.A. Air temperature and mortality: heat thresholds and population vulnerability study in Rostov-on-don. *Fundamental'naya i prikladnaya klimatologiya*, 2019, vol. 2, pp. 66–94. DOI: 10.21513/2410-8758-2019-2-66-94 (in Russian).
15. Gasparrini A., Armstrong B., Kenward M.G. Distributed lag non-linear models. *Statistics in Medicine*, 2010, vol. 29, pp. 2224–2234. DOI: 10.1002/sim.3940
16. Tobias A., Armstrong B.G., Gasparrini A. Brief Report: Investigating Uncertainty in the Minimum Mortality Temperature. Methods and Application to 52 Spanish Cities. *Epidemiology*, 2017, vol. 28, pp. 72–76. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000567
17. Linares C., Diaz J. Impact of heat waves on daily mortality in distinct age groups. *Gaceta Sanitaria*, 2008, vol. 22, no. 2, pp. 115–119.
18. Robine J.M., Michel J.P., Herrmann F.R. Excess male mortality and age-specific mortality trajectories under different mortality conditions: A lesson from the heat wave of summer 2003. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2012, vol. 133, no. 6, pp. 378–386. DOI: 10.1016/j.mad.2012.04.004
19. Urban A., Kyselý J. Comparison of UTCI with other thermal indices in the assessment of heat and cold effects on cardiovascular mortality in the Czech Republic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2014, vol. 11, no. 1, pp. 952–967. DOI: 10.3390/ijerph110100952
20. FallahGhalhari G., Mayvaneh F. Effect of air temperature and universal thermal climate index on respiratory diseases mortality in Mashhad, Iran. *Archives of Iranian Medicine*, 2016, vol. 19, no. 9, pp. 618–624. DOI: 10161909/AIM.004
21. Oudin Åström D., Ebi K.L., Vicedo-Cabrera A.M., Gasparrini A. Investigating changes in mortality attributable to heat and cold in Stockholm, Sweden. *International Journal of Biometeorology*, 2018, vol. 62, no. 9, pp. 1777–1780. DOI: 10.1007/s00484-018-1556-9
22. Zhang Y., Xiang Q., Yu Y., Zhan Z., Hu K., Ding Z. Socio-geographic disparity in cardiorespiratory mortality burden attributable to ambient temperature in the United States. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, vol. 26, no. 1, pp. 694–705. DOI: 10.1007/s11356-018-3653-z
23. Yang J., Yin P., Zhou M., Ou C.Q., Li M., Li J., Liu X., Gao J. [et al.]. The burden of stroke mortality attributable to cold and hot ambient temperatures: epidemiological evidence from China. *Environ. Int.*, 2016, vol. 92–93, pp. 232–238. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62114-0
24. Yang J., Zhou M., Ou C.Q., Yin P., Li M., Tong S., Gasparrini A., Liu X. [et al.]. Seasonal variations of temperature-related mortality burden from cardiovascular disease and myocardial infarction in China. *Environmental Pollution*, 2017, vol. 224, pp. 400–406. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.02.020
25. Smirnova M.D., Fofanova T.V., Ageev F.T., Blankova Z.N., Vitsenya M.V., Tsybul'skaya T.V., Neverova E.F., Samsonova N.S. Comparison of efficacy and safety of losartan fixed combination with amlodipine or hydrochlorothiazide in hypertensive patients during heatwaves. *Kardiologicheskii vestnik*, 2017, vol. 12, no.2, pp. 30–39 (in Russian).
26. Smirnova M.D., Ageev F.T., Svirida O.N., Kuz'mina A.E., Galaninskii P.V., Shatalina L.S. Vliyanie povysheniya temperatury vozdukha na elektrolitnyi balans, gemodinamiku i kachestvo zhizni bol'nykh arterial'noi gipertoniei i vozmozhnost' profilakticheskogo ispol'zovaniya preparata Panangin [Influence exerted by temperature rise on electrolyte balance, hemodynamics, and life quality of people who suffer from primary hypertension; possible preventive effects produced by Panangin]. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*, 2013, vol. 21, no. 3, pp. 159–164 (in Russian).

Shartova N.V., Shaposhnikov D.A., Konstantinov P.I., Revich B.A. Universal thermal climate index (utci) applied to determine thresholds for temperature-related mortality. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 83–93. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.10.eng

Получена: 13.08.2019
 Принята: 10.09.2019
 Опубликовано: 30.09.2019

ЭЛЕМЕНТНЫЕ МАРКЕРЫ ЭКСПОЗИЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ БЕЛЫХ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ХИМИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ СУРЬМЫ И МЫШЬЯКА

С.Ю. Франовский¹, В.В. Турбинский², Е.И. Окс³, С.Б. Бортникова⁴

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

²Новосибирский государственный медицинский университет, Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кемеровской области, Россия, 650992, г. Кемерово, пр. Кузнецкий, 24

⁴Институт нефтегазовой геологии и геофизики им. А.А. Трофимука Сибирского отделения РАН, Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Коптюга, 3

Настоящее исследование посвящено вопросам оценки перорального подострого поступления в теплокровный организм с питьевой водой неорганических соединений сурьмы и мышьяка, а также оценки изменения их содержания и других элементов в тканях отдельных органов. По результатам элементного анализа тканей органов самцов белых крыс линии Вистар на содержание S, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Se, Br, Rb, Sr, Mo, As, Hg, Pb, Sb дана характеристика изменений элементного состава тканей печени, почек, сердца, легких, бедренной мышцы, щитовидной железы, цельной крови под влиянием подострого комбинированного перорального действия мышьяка и сурьмы на организм самцов белых крыс линии Вистар. Показано, что после трех недель перорального комбинированного действия мышьяка в дозе 15 мкг/кг и сурьмы в дозе 61 мкг/кг мышьяк обнаруживается во всех изученных внутренних органах опытной и контрольной групп животных (контроль – от 0,010 ± 0,002 мкг/г в тканях щитовидной железы до 0,950 ± 0,155 мкг/г в крови; опыт – от 0,028 ± 0,003 мкг/г в тканях мышцы до 1,56 ± 0,03 мкг/г в крови), а сурьма обнаруживается только в крови (0,005 ± 0,0021 мкг/кг в контроле и 0,021 ± 0,0009 мкг/кг в опыте).

Выявлена прямая зависимость от содержания мышьяка в тканях органов для калия, железа и ртути в контрольной группе животных и железа, ртути – в опытной группе. Концентрации же стронция и рубидия в органах животных опытной группы имели обратную связь с концентрацией мышьяка.

Анализ связи между увеличением содержания мышьяка в тканях органов животных опытной группы по сравнению с контрольной и изменением содержания других элементов выявил статистически достоверную связь с увеличением концентрации калия, молибдена, железа и свинца, а также то, что эта зависимость имела обратный характер.

Сделаны выводы о том, что маркерами пероральной экспозиции в организме белых крыс линии Вистар сурьмы и мышьяка в составе сложной смеси являются: мышьяк в ткани печени, почек, мышц, щитовидной железы и цельной крови, сурьма в цельной крови, а также увеличение содержания хлора, калия, серы, кальция, рубидия, цинка, марганца, хрома в печени и почках, снижение концентрации в крови, сердце, щитовидной железе, сердце, легком – хрома, марганца, железа, меди, молибдена, никеля, селена, стронция.

Ключевые слова: сурьма, мышьяк, вода, элементный состав тканей органов белых крыс, маркеры экспозиции, химические смеси, комбинированное исследование, пероральное действие.

Аномальное содержание в биосфере химических элементов влияет на регуляцию жизненных процессов организма, приводит к нарушению обменных процессов, активности ферментов, метаболической сбалансированности обмена, морфогенеза, возникновению дисфункции и эндемических заболеваний. Диапазон концен-

траций химических элементов между нижними и верхними пороговыми их содержания во внешней и внутренней средах характеризует способность организмов регулировать свой химический гомеостаз [1, 2].

Биогеохимический мониторинг дает основу для медико-профилактического обеспечения ряда

© Франовский С.Ю., Турбинский В.В., Окс Е.И., Бортникова С.Б., 2019

Франовский Сергей Юрьевич – аспирант факультета почвоведения (e-mail: franovsky.sergey@gmail.com; тел.: 8 (903) 510-50-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2328-2613>).

Турбинский Виктор Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гигиены и экологии (e-mail: vvturbinski@mail.ru; тел.: 8 (913) 776-37-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7668-9234>).

Окс Евгений Иванович – руководитель (e-mail: ocsenko@42.rospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (3842) 36-73-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-3159>).

Бортникова Светлана Борисовна – доктор геолого-минералогических наук, профессор, заведующий лабораторией геоэлектрхимии (e-mail: BortnikovaSB@ipgg.sbras.ru; тел.: 8 (383) 363-91-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-7406>).

направлений демографического, социального и промышленного развития общества [3]. Установление диапазонов изменчивости регуляторных систем организма при аномальных геохимических условиях жизни является актуальной задачей для реализации общих и специальных медико-профилактических мероприятий [4–6]. При этом ключевым вопросом реализации мониторинга является выбор критериев, характеризующих воздействие негативных факторов среды обитания на организм человека и ответную реакцию организма.

Значение элементов для организма определяется их ролью в процессах жизнедеятельности [7]: сера входит в состав многих белков, гормонов, используется клетками печени для обезвреживания токсичных продуктов обмена; калий является постоянным компонентом всех клеток и тканей. Больше всего калия сосредоточено в тканях печени, почек, кожи, мышц и нервной системы в виде солей хлоридов, фосфатов, карбонатов и сульфатов. В ионизированном состоянии и в связи с белками или другими органическими соединениями регулирует активность ферментов – K⁺-АТФ-аза, ацетилкиназа, пируватфосфокиназа и регулируется минералокортикостероидами коры надпочечников [8]. Хлор содержится в виде анионов солей (натрия, калия, кальция, магния и др.) во всех жидкостях организма [9]. Кальций участвует в формировании костной ткани, обеспечивает сократительную функцию гладкой и скелетной мускулатуры и регуляцию работы сердца [10]. Титан необходим для образования эритроцитов в костном мозге, оказывает влияние на функционирование иммунной системы, регулирует уровень холестерина и карбамида (мочевины) в крови, принимает участие во многих метаболических реакциях [11]. Хром входит в состав низкомолекулярного органического комплекса – фактора толерантности к глюкозе, стимулирует биосинтез гликогена и белка, а также нормализует липидный обмен [12]. Марганец входит в состав множества ферментов – фосфоглюкомутазы, енолазы, митохондриальной супероксиддисмутазы и др., активирует фосфофруктокиназу, аргиназу, дипептидазу, костную и щелочную фосфатазу [13]. Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина и содержится в дыхательных ферментах, катализирующих процессы дыхания в клетках и тканях [14]. Данный химический элемент входит в состав более 70 различных ферментов, чем и объясняется его влияние на процессы роста, развития, тканевого дыхания, гемопоэза, иммуногенеза и на другие физиологические процессы. Никель участвует в структурной организации и функционировании ДНК, РНК и белка [15]. Медь является катализатором процессов образования гемоглобина крови, входит в состав многих важнейших ферментов, таких как цитохромоксидаза, тирозиназа, аскорбиназа и др. [16]. Цинк входит в состав более 80 ферментов, среди которых важнейшими являются алкогольдегидрогеназа, лактатдегидрогена-

за, глутаматдегидрогеназа, карбоангидраза, ДНК- и РНК-полимеразы, карбоксипептидаза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, альдолаза. Селен участвует в окислительно-восстановительных процессах на клеточном уровне (обмен глюкозы, цикл Кребса, калиево-натриево-кальциевый обмен и др.) и связан с активностью более 100 ферментов, участвующих в детоксикации продуктов метаболизма, является компонентом большинства гормонов [17]. Бром в организме взрослого человека можно обнаружить в крови, костной и мышечной ткани, а наиболее высокая концентрация брома в почках, гипофизе, щитовидной железе [18]. Рубидий способен заменить калий и является его синергистом [19]. Рубидий также накапливается во внутриклеточной жидкости и может в различных процессах замещать эквивалентное количество калия. Стронций концентрируется в костях, частично замещая кальций [20]. Стронций выводится в основном с мочой, в меньшей степени с желчью. Молибден входит в состав простетических групп ферментов: ксантинооксидазы, альдегидоксидазы, ксантиндегидрогеназы, сульфитоксидазы [21]. Мышьяк усиленно накапливается при недостатке селена и может способствовать дефициту этого микроэлемента [22]. Избыток мышьяка накапливается в щитовидной железе у людей и вызывает эндемический зоб. Мышьяк взаимодействует с тиоловыми группами белков, цистеином, глутатионом, липоевой кислотой. Сурьма (Sb) по своим свойствам близка к мышьяку, установлено угнетающее влияние сурьмы на ферменты, участвующие в углеводном, жировом и белковом обмене [23, 24].

Таким образом, организм человека, обеспечивая гомеостаз, содержит множество элементов, условно отличающихся преимущественно структурной ролью, – сера, стронций; преимущественно гормонально зависимых – хлор, калий, рубидий, кальций, цинк, селен; обладающих выраженной метаболической, антиоксидантной активностью – медь, титан, хром, марганец, железо, молибден, никель, бром. Различные роли отдельных элементов и их метаболическая зависимость определяют многообразие форм ответа на разнообразные воздействия, которые могут служить основой для выявления начальных сдвигов в механизмах элементного гомеостаза организма. Вместе с тем совместное воздействие нескольких элементов в опасных концентрациях существенно затрудняет задачи прогнозирования возможных эффектов комбинированного действия.

Цель исследования – обоснование в эксперименте элементных маркеров экспозиции для тканей внутренних органов экспериментальных животных при комбинированном пероральном поступлении мышьяка и сурьмы с водой в составе сложной смеси.

Задачи:

1) гигиеническая оценка концентрации химических элементов в сточной воде хвостохранилища золотоизвлекательного рудника;

2) оценка доз поступления сурьмы и мышьяка в организм экспериментальных животных;

3) анализ динамики концентрации сурьмы и мышьяка в крови экспериментальных животных при подостром пероральном поступлении;

4) характеристика изменений элементного состава тканей печени, почек, сердца, легких, мышцы, щитовидной железы под влиянием подострого перорального комбинированного действия сурьмы и мышьяка.

Материалы и методы. В поселке Комсомольский Кемеровской области возникли условия проникновения сточных вод хвостохранилища, загрязненных сурьмой и мышьяком, в подземные водоносные горизонты, используемые для питьевого водоснабжения населения. Учитывая схожесть механизмов токсического действия мышьяка и сурьмы на теплокровный организм в дезактивации сульфгидрильных групп белков и аминокислот, металлов ферментных систем, был поставлен эксперимент с модельной сложной смесью сточных вод золотоизвлекательного рудника, содержащей сурьму и мышьяк в высоких концентрациях. Эксперимент проводился для прогнозирования изменений в организме при комбинированном пероральном действии мышьяка и сурьмы. Для запаивания животных контрольной группы использовалась питьевая вода городского водопровода г. Новосибирска.

Объектами исследования служили также образцы тканей внутренних органов: печени, почек, сердца, легких, мышцы, щитовидной железы, цельной крови, самцов белых крыс линии Вистар по шесть голов в опытной и контрольной группах с массой тела 280–340 грамм.

Материалы исследований:

– результаты анализа состава воды модельной сложной смеси, содержащей сурьму и мышьяк;

– гигиенические нормативы химических элементов, содержащихся в воде;

– результаты определения наличия элементов в тканях внутренних органов самцов белых крыс линии Вистар опытной и контрольной групп: печени, почек, сердца, легких, мышцы, щитовидной железы, цельной крови.

Животные опытной группы из поилок получали для питья модельную воду сложного состава с повышенным содержанием сурьмы и мышьяка, ежедневно учитывался объем выпитой воды животными. Контрольная группа животных запаивалась из поилок питьевой водой городского водопровода г. Новосибирска. Отбор образцов органов и тканей проводили после вскрытия животных, предварительно наркотизированных внутривенным введением нембутала в дозе 4 мг/100 г массы тела.

Атомно-абсорбционный анализ осуществлялся с помощью атомно-абсорбционного спектрометра «Квант-2А» («КОРТЭК», г. Москва), укомплектованного дейтериевым корректором неселективного поглощения и соответствующими лампами полово

катада, определение тяжелых металлов в образцах проводили в соответствии с требованиями стандартизованных методик. Определение Pb осуществляли в пламени «пропан – воздух». В качестве образцов сравнения в обоих методах анализа применялись стандартные образцы состава IAEA-SOIL-7, IAEA-336 (Lichen), SRM 1572 (CitrusLeaves), SRM 1575 (Pine-Needles).

Статистическая обработка результатов определения элементного состава внутренних органов экспериментальных животных включала расчет средних величин и стандартной ошибки средней, коэффициентов вариации, достоверности различий дисперсии и средних значений показателей в группах по критериям Фишера и Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Excel. Статистически значимыми принимались различия с достоверностью $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Пероральное поступление модельного состава воды сложной смеси животным опытной группы и питьевой воды – контрольной производилось с помощью свободного потребления воды крысами из стандартных поилок, поэтому для расчета получаемых крысами доз химических элементов проводился ежедневный учет объемов водопотребления. Результаты анализа водопотребления экспериментальными животными в течение трех недель эксперимента показали, что различия между животными опытной и контрольной групп как по количеству воды в объемном выражении в мл за сутки, так и в пересчете объема воды на килограмм массы тела животных в день были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Таким образом, в условиях свободного доступа к питьевой воде из автоматических поилок экспериментальные животные опытной и контрольной групп имели одинаковый уровень водопотребления: $71,9 \pm 4,9$ мл/кг/сут – опытная группа и $65,6 \pm 4,4$ мл/кг/сут – контрольная группа, $p > 0,05$ (табл. 1).

На основе данных о фактическом водопотреблении животными экспериментальных групп и концентрации в потребляемой воде химических элементов

Т а б л и ц а 1

Сводная таблица объемов водопотребления самцами белых крыс линии Вистар опытной и контрольной групп из поилок в клетках

Параметр	Опыт, мл/сут	Контроль, мл/сут	<i>t</i>	<i>p</i>
Сроки эксперимента: 04–10.03.2018	122,0 ± 9,6	113,0 ± 7,8	0,06	0,9521
11–17.03.2018	127,0 ± 8,1	105,0 ± 5,9	0,22	0,8289
18–25.03.2018	125,0 ± 7,8	105,0 ± 8,1	0,16	0,8786
Итого	125,0 ± 8,1	108,0 ± 7,2	0,14	0,8936
Средняя масса животных, г	289,0 ± 14,5	273,5 ± 12,4	0,04	0,9669
Водопотребление мл/кг/сут на одно животное	71,9 ± 4,9	65,6 ± 4,4	0,15	0,8867

Таблица 2

Концентрации в воде (Ск, о), суточные дозы (АДк, о) химических элементов, получаемых с водой экспериментальными животными контрольной и опытной групп

Элемент	ГН 2.1.5.1315-03, мг/дм ³ , л.п.в.	Контроль		Опыт	
		Ск, мг/дм ³	АДк, мг/кг/сут	Со, мг/дм ³	АДо, мг/кг/сут
Ca	130 физиол*	15	0,98	86	6,2
Ti	0,1 общ	0,002	0,0001	0,0053	0,0004
Cr	0,05 с.т.	<0,001	0,00003	0,0012	0,0001
Mn	0,1 орг. окр.	0,0068	0,0004	0,02	0,0014
Fe	0,3 орг. окр.	0,1	0,006	0,35	0,025
Ni	0,02 с.т.	<0,001	0,00003	0,012	0,0009
Cu	1,0 с.т.	0,01	0,0006	0,07	0,0050
Zn	1,0 общ.	0,03	0,0019	0,042	0,0030
Rb	0,1 с.т.	<0,001	0,00003	0,0021	0,0002
Sr	7,0 с.т.	0,3	0,01968	0,31	0,022
Mo	0,07 с.т.	<0,001	0,00003	0,0016	0,0001
As	0,01 с.т.	<0,001	0,00003	0,21	0,015
Pb	0,01 с.т.	<0,001	0,00003	0,001	0,0001
Sb	0,005 с.т.	<0,008	0,0002	0,85	0,061

Примечание: * – по п. 4.7 СанПиН 2.1.4.1116-02. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества. – М., 2002.

были рассчитаны среднесуточные дозы поступления химических элементов с водой в организм животных опытной и контрольной групп.

Установлено, что животные опытной группы по сравнению с контролем перорально с водой получали несколько большие дозы элементов – от 1,1 раза (стронций) до 7,7 раза (калий, кальций, титан, хром, марганец, железо, никель, медь, цинк, рубидий, молибден, свинец), а также серы – в 18,3 раза, никеля – в 26,3 раза (табл. 2).

Но наиболее выраженные превышения среднесуточных доз перорального поступления с водой в опытной группе животных над контрольной были отмечены по сурьме (в 605 раз) и мышьяку (в 500 раз), среднесуточные дозы которых составили 0,061 и 0,015 мг/кг/сут соответственно.

Результаты анализа содержания химических элементов в тканях органов экспериментальных животных после трех недель эксперимента показали, что мышьяк обнаруживается во всех изученных внутренних органах опытной и контрольной групп животных в количествах: контроль – от 0,010 ± ± 0,002 мкг/г в тканях щитовидной железы до 0,950 ± ± 0,155 мкг/г в крови; опыт – от 0,028 ± 0,003 мкг/г в тканях мышцы до 1,56 ± 0,03 мкг/г в крови (табл. 3).

Сурьма была обнаружена только в крови – 0,005 ± 0,0021 мкг/кг в контроле и 0,021 ± 0,0009 мкг/кг в опыте.

Несмотря на то что животные опытной группы получали в составе сложной смеси и другие элементы, содержащиеся в концентрациях, не превышающих ПДК, но превышающие уровень контроля, их концентрации в тканях исследованных органов так-

же имели статистически достоверные различия с данными контрольной группы.

В крови животных опытной группы по сравнению с контрольной были установлены повышенные уровни содержания кроме мышьяка (в среднем на 64 %, при уменьшенной дисперсии, $pF < 0,05$) и сурьмы (в среднем на 320 %, $p < 0,05$), также и хлоридов (на 110 %, $p < 0,05$), кальция (на 52 %, $p < 0,05$). Отмечены пониженные уровни содержания – хрома (на 43 %, $p < 0,05$), марганца (на 42 %, $p < 0,05$), молибдена (на 75 %, $p < 0,05$), свинца (на 36 %, $p < 0,05$), а также уменьшенная дисперсия показателей содержания железа, никеля, меди ($pF < 0,05$) с тенденцией к снижению их средних величин на 30–56 %.

В тканях печени животных опытной группы по сравнению с контрольной на фоне снижения дисперсии показателя содержания мышьяка ($pF < 0,05$) при тенденции увеличения средней величины на 46 % были повышены уровни содержания хлоридов (на 120 %, $p < 0,05$), калия (на 309 %, $p < 0,05$), кальция и хрома – в два раза ($p < 0,05$), брома (на 32 %, $p < 0,05$), рубидия (на 31 %, $p < 0,05$), а также снижена дисперсия показателя содержания меди ($pF < 0,05$) при тенденции снижения средней величины на 20 %.

В тканях почек животных опытной группы по сравнению с данными контрольной на фоне повышенного содержания мышьяка (на 102 %, $p < 0,05$) было установлено более высокое содержание марганца (на 14 %, $p < 0,05$) и брома (на 20 %, $p < 0,05$), снижение дисперсии показателя содержания калия ($pF < 0,05$) с тенденцией увеличения средней величины на 364 %. По показателям содержания серы, хлоридов, кальция, цинка установлено увеличение дисперсии показателей в опытной группе по сравнению с контрольной ($pF < 0,05$) с тенденцией увеличения значений их средних величин на 47–364 %.

В тканях сердца животных опытной группы по сравнению с контрольной на фоне тенденции к повышенному содержанию мышьяка на 212 % ($pF < 0,05$) отмечено пониженное значение среднего содержания молибдена (на 38 %, $p < 0,05$) и тенденции к пониженному содержанию никеля (на 88 %, $pF < 0,005$), меди (на 22 %, $pF < 0,05$) а также тенденции к повышенному содержанию хлоридов (на 431 %, $pF < 0,05$), калия (на 255 %, $pF < 0,05$), селена (на 50 %, $pF < 0,05$).

В тканях легких животных опытной группы по сравнению с контрольными данными не было установлено статистически достоверных различий содержания мышьяка ($p > 0,05$), но при этом отмечалось повышенное содержание калия (на 134 %, $p < 0,05$), тенденция к повышенному содержанию брома при увеличенной дисперсии показателя (на 28 %, $pF < 0,05$), тенденция к повышенному содержанию свинца при увеличенной дисперсии показателя (на 70 %, $pF < 0,05$) и пониженное содержание железа (на 33 %, $p < 0,05$), цинка (на 18 %, $p < 0,05$), молибдена (на 24 %, $p < 0,05$).

Таблица 3

Содержание элементов в тканях органов (мкг/г) самцов белых крыс линии Вистар после ежедневного в течение трех недель перорального воздействия мышьяка в дозе 15 мкг/кг/сут и сурьмы в дозе 61 мкг/кг/сут, содержащихся в сточной воде хвостохранилища золотоизвлекательного рудника Комсомольский

Группа, стат. параметры	Химические элементы/органы																			
	S	Cl	K	Ca	Ti	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn	Se	Br	Rb	Sr	Mo	As	Hg	Pb	Sb
Кровь																				
Контроль, X	4808	1229	7639	14,7	0,58	1,67	5,26	236,2	0,121	0,392	31,5	0,19	0,96	0,10	0,223	1,32	0,95	0,026	0,115	0,005
± m	141	125	981	1,2	0,07	0,14	0,26	15,7	0,015	0,046	1,2	0,01	0,04	0,01	0,018	0,07	0,155	0,0009	0,0068	0,0021
V, %	7	25	31	20	28	21	12	16	31	29	9	12	10	14	20	13	40	8	15	103
Опыт, X	4283	2601	6614	22,5	0,40	0,96	3,07	164,8	0,054	0,293	30,9	0,183	0,92	0,11	0,215	0,34	1,56	0,025	0,074	0,021
± m	206	255	406	0,9	0,05	0,07	0,31	3,5	0,005	0,004	0,96	0,007	0,05	0,01	0,016	0,04	0,03	0,002	0,004	0,0009
V, %	12	24	15	10	29	18	25	5	23	4	8	9	15	15	18	26	5	15	14	11
P	0,0801	0,0029	0,3715	0,0019	0,0661	0,0040	0,0016	0,0044	0,0059	0,0767	0,6810	0,657	0,544	0,1732	0,7670	0,0000	0,0086	0,5037	0,0022	0,0004
pF	0,2417	0,0990	0,0577	0,2834	0,2739	0,1078	0,3755	0,0068	0,0272	0,0002	0,3451	0,317	0,273	0,3501	0,4063	0,1233	0,0047	0,8460	0,1996	0,0750
Печень																				
Контроль, X	2772	378	1373	14,73	0,21	0,26	5,59	30,02	0,064	1,3	84,3	0,270	0,317	0,189	0,112	2,565	0,037	0,0007	0,059	
± m	297	96	390	2,26	0,07	0,009	0,27	1,25	0,021	0,091	2,0	0,025	0,033	0,018	0,008	0,030	0,006	0,0001	0,009	
V, %	26	62	70	38	81	9	12	10	79	17	6	22	26	23	18	3	40	35	37	
Опыт, X	3312	848	5688	28,7	1,19	0,53	6,06	29,03	0,087	1,1	86,7	0,249	0,414	0,25	0,295	2,7	0,054	0,0009	0,125	
± m	115	102,1	421	3,6	0,57	0,09	0,42	2,05	0,028	0,043	2,4	0,018	0,018	0,012	0,040	0,1	0,003	0,0002	0,030	
V, %	9	30	18	31	118	45	17	17	81	10	7	17	11	12	33	9	12	54	56	
P	0,1415	0,0151	0,0002	0,0169	0,1402	0,0317	0,38	0,69	0,5426	0,0508	0,4763	0,521	0,044	0,0333	0,0042	0,1465	0,0410	0,4055	0,0634	
pF	0,018	0,44	0,4294	0,14	0,0001	9E-06	0,153	0,129	0,2226	0,0473	0,3512	0,222	0,086	0,2044	0,0006	0,0040	0,0383	0,0579	0,005	
Почки																				
Контроль, X	3098	872	1181	26,4	0,26	0,49	3,14	18,88	0,0783	2,1	73,5	0,58	0,80	0,14	0,235	1,94	0,017	5E-05	0,101	
± m	33	63	145	0,91	0,04	0,06	0,13	0,62	0,0059	0,080	0,194	0,031	0,017	0,003	0,022	0,026	0,005	0,00001	0,003	
V, %	3	18	30	8	38	30	10	8	18	9	1	13	5	5	23	3	72	72	9	
Опыт, X	4565	2134	5487	42,0	0,34	0,42	3,57	19,15	0,093	2,07	83,0	0,657	0,96	0,18	0,3425	1,8825	0,036	0,00008	0,179	
± m	249	253	317	4,5	0,10	0,05	0,11	0,92	0,03	0,23	3,41	0,07	0,03	0,01	0,04	0,19	0,004	0,0002	0,04	
V, %	13	29	14	26	71	30	8	12	75	27	10	27	7	11	30	25	27	64	59	
P	0,0011	0,0028	2E-05	0,0151	0,4787	0,4272	0,0485	0,8177	0,64	0,83	0,03	0,35	0,00	0,00	0,06	0,78	0,02	0,26	0,12	
pF	0,0001	0,0019	0,0394	0,0006	0,0245	0,3483	0,3926	0,1778	0,0007	0,0103	0,0001	0,031	0,123	0,0113	0,0632	0,0001	0,3089	0,1868	0,0001	
Сердце																				
Контроль, X	5171,6	280	2120,4	33,2	0,4674	0,78	2,33	35,6	0,086	1,842	59,54	0,125	0,41	0,104	0,228	0,688	0,079	0,0002	0,079	
± m	182	39	276	0,60	0,042	0,029	0,067	1,2	0,006	0,057	0,352	0,001	0,029	0,007	0,004	0,034	0,009	0,0001	0,002	
V, %	9	34	32	4	22	9	7	8	17	8	1	3	18	17	4	12	28	83	6	
Опыт, X	5859	1488	7529	31,4	0,31	0,36	1,99	37,65	0,066	1,41	64	0,185	0,78	0,173	0,273	0,435	0,249	0,001	0,073	
± m	426	113	1034	3,9	0,07	0,09	0,2	6,0	0,010	0,17	2,261	0,020	0,16	0,016	0,020	0,040	0,073	0,0002	0,005	
V, %	18	19	34	31	57	58	25	39	37	29	9	27	51	22	18	22	72	84	19	
P	0,1888	0,0001	0,0023	0,6572	0,1032	0,0035	0,1583	0,7555	0,1399	0,0496	0,0992	0,026	0,062	0,0080	0,0682	0,0028	0,0610	0,1560	0,3458	
pF	0,0289	0,0101	0,0027	0,0001	0,1072	0,0092	0,0081	0,0005	0,128	0,0093	0,0001	0,000	0,001	0,0425	0,0003	0,3483	0,0000	0,0211	0,0070	
Легкие																				
Контроль, X	4143	1067	2553	41,4	0,44	1,6	2,4	44,6	0,1	1,47	89	0,18	1,07	0,14	0,39	0,78	0,11	0,001	0,098	
± m	87	140	510	1,3	0,07	0,0	0,1	3,6	0,008	0,081	3,9	0,006	0,061	0,012	0,014	0,038	0,023	0,0005	0,006	
V, %	5	32	49	8	39	5	11	20	19	13	11	8	14	21	9	12	49	122	16	
Опыт, X	4606	2604	5979	49,7	0,60	1,15	2,05	31,7	0,092	0,928	73,75	0,176	1,081	0,1765	0,3575	0,60	0,18375	0,0004	0,170	
± m	300	739	576	5,8	0,07	0,31	0,18	3,6	0,025	0,245	2,686	0,002	0,174	0,010	0,054	0,027	0,026	0,00027	0,023	
V, %	16	69	24	29	31	67	22	27	67	65	9	3	39	14	37	11	35	163	34	
P	0,189	0,0868	0,0043	0,2114	0,9824	0,2176	0,1174	0,0446	0,7566	0,0794	0,0184	0,250	0,947	0,05	0,5427	0,0098	0,0931	0,3304	0,0252	
pF	0,0175	0,0034	0,4093	0,0063	0,4469	0,0004	0,1256	0,514	0,005	0,008	0,190	0,043	0,033	0,31	0,002	0,226	0,376	0,0757	0,0032	
Мышцы																				
Контроль, X	3980	134	1822	25	0,28	2,13	3,37	19,8	0,145	0,413	32,5	0,063	0,182	0,1675	0,16	0,26	0,018	0,0002	0,045	
± m	106	15	211	1,7	0,04	0,12	0,35	0,96	0,016	0,025	6,3	0,001	0,021	0,012	0,060	0,016	0,003	0,00003	0,003	
V, %	7	27	28	17	37	14	26	12	27	15	48	2	29	17	92	15	34	31	19	
Опыт, X	4508	841	9024	32,6	0,37	0,61	0,92	6,42	0,069	0,36	48,9	0,07	0,35	0,19	0,36	0,22	0,028	0,0003	0,083	
± m	112	141	708	1,21	0,03	0,11	0,21	0,456	0,004	0,016	14,3	0,009	0,075	0,021	0,042	0,011	0,003	0,00004	0,004	
V, %	6	41	19	9	20	46	56	17	14	11	71	31	53	27	29	12	26	29	12	
P	0,0139	0,0024	7E-05	0,0109	0,1298	0,0000	0,0010	0,0001	0,0035	0,1380	0,3343	0,463	0,081	0,3831	0,0346	0,1043	0,0429	0,1660	0,0004	
pF	0,4598	0,0003	0,0189	0,2596	0,2491	0,4631	0,1728	0,0896	0,0100	0,1981	0,0731	0,001	0,016	0,1427	0,2593	0,2614	0,3662	0,3312	0,3699	
Щитовидная железа																				
Контроль, X	5346	314	3718	50,3	0,9	1,0	2,1	13	0,30	0,71	50,28	0,084	0,34	0,14	0,428	0,522	0,010	0,0015	0,097	
± m	263	21	363	4,1	0,1	0,1	0,2	2,2	0,023	0,074	1,6	0,005	0,036	0,011	0,020	0,073	0,002	0,0005	0,003	
V, %	12	16	24	20	34	29	26	41	19	26	8	14	26	19	12	34	39	82	7	
Опыт, X	3260	1880	9424	41,1	0,5	0,5	1,5	13,7	0,128	0,493	67,1	0,111	0,65	0,204	0,34	0,46	0,060	0,0018	0,16	
± m	106	175	355	4,9	0,1	0,04	0,2	0,72	0,024	0,026	3,1	0,006	0,04	0,007	0,03	0,02	0,008	0,0006	0,030	
V, %	8	23	9	29	39	20	28	13	47	13	11	13	16	8	22	12	35	82	46	
P	0,0003	0,0001	3E-05	0,1962	0,0811	0,0045	0,0675	0,7699	0,0024	0,0305	0,0030	0,0140	0,001	0,0027	0,0446	0,4113	0,0015	0,7141	0,0803	
pF	0,0525	0,0005	0,5169	0,3637	0,2756	0,0219	0,3013	0,0274	0,4550	0,0339	0,1268	0,331	0,395	0,2120	0,2298	0,0195	0,0055	0,3662	0,0002	

В тканях бедренной мышцы животных опытной группы по сравнению с контрольной повышеными уровнями характеризовались: мышьяк (на 55 %, $p < 0,05$), сера (на 13 %, $p < 0,05$), кальций (на 31 %, $p < 0,05$), стронций (на 125 %, $p < 0,05$), свинец (на 85 %, $p < 0,05$). Тенденция к росту на фоне снижения дисперсии показателя наблюдалась у калия (на 400 %, $pF < 0,05$), а тенденция снижения показателя на фоне снижения дисперсии была отмечена для никеля (на 53 %, $pF < 0,05$). Пониженное содержание было отмечено у следующих элементов: хрома (на 72 %, $p < 0,05$), марганца (на 83 %, $p < 0,05$), железа (на 68 %, $p < 0,05$), никеля (на 53 %, $p < 0,05$).

В тканях щитовидной железы животных опытной группы по сравнению с контрольной отмечена выраженная тенденция увеличения средней концентрации мышьяка и величины дисперсии показателя (на 500 %, $pF < 0,05$), при этом были повышены уровни содержания калия (на 153 %, $p < 0,05$), цинка (на 34 %, $p < 0,05$), селена (на 37 %, $p < 0,05$), брома (на 91 %, $p < 0,05$), а также отмечены тенденции к повышенному уровню хлоридов при увеличении дисперсии (на 498 %, $pF < 0,05$). Пониженные концентрации были отмечены в виде тенденции для хрома (на 50 %, $pF < 0,05$), меди (на 31 %, $pF < 0,05$) и на статистически достоверном уровне для никеля (на 58 %, $p < 0,05$) и стронция (на 21 %, $p < 0,05$).

Выявлена прямая зависимость от содержания мышьяка в тканях органов для калия, железа и ртути в контрольной группе животных (рис. 1, а) и железа, ртути – в опытной (рис. 1, б).

Концентрации же стронция и рубидия в органах животных опытной группы имели обратную связь с концентрацией мышьяка (рис. 1, б).

Анализ связи между увеличением содержания мышьяка в тканях органов животных опытной группы по сравнению с контрольной и изменением содержания других элементов выявил статистически достоверную связь с увеличением концентрации калия, молибдена, железа и свинца (рис. 2), а также то, что эта зависимость имела обратный характер.

Полученные данные об изменении элементного состава тканей внутренних органов самцов белых крыс линии Вистар при комбинированном подостром пероральном действии мышьяка и сурьмы в дозах 0,015 и 0,061 мг/кг/сут в целом соответствуют общим механизмам токсического действия этих полуметаллов как «эндокринные разрушители», «тиоловые яды». Это выражается в преимущественном накоплении мышьяка (1,56 мкг/г) и сурьмы (0,021 мкг/г) в крови, а мышьяка еще и в сердце (0,249 мкг/г), легочной ткани (0,183 мкг/г) и щитовидной железе (0,060 мкг/г). В тканях других органов содержание сурьмы было ниже предела обнаружения, что согласуется с данными о невысокой способности соединений сурьмы всасываться в организм из пищеварительного тракта [7, 24].

Несмотря на то что животные опытной группы в существенно повышенном количестве получали

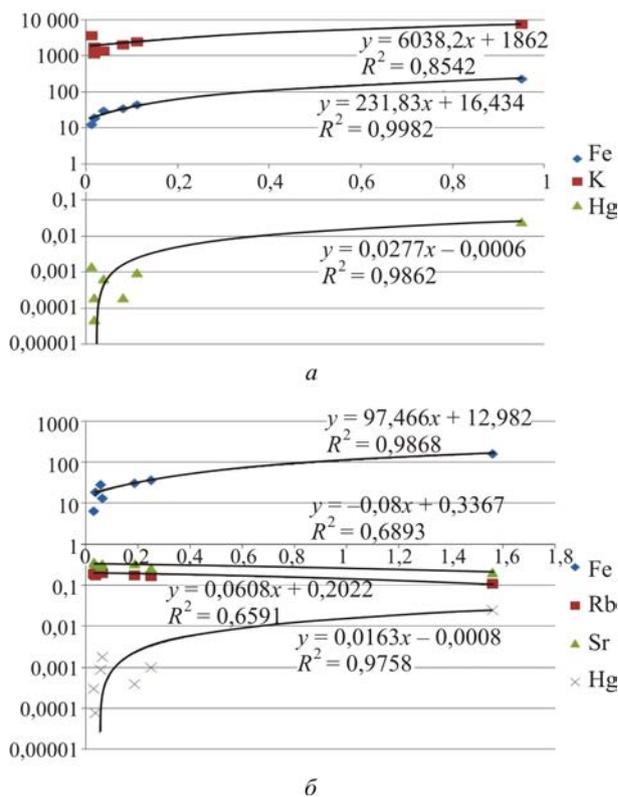


Рис. 1. Зависимость между концентрациями мышьяка и элементов в тканях органов белых крыс линии Вистар: а – контрольной группы (по оси X – концентрация мышьяка, мкг/г; по оси Y – концентрация элементов, мкг/г); б – опытной группы (по оси X – концентрация мышьяка, мкг/г; по оси Y – концентрация элементов, мкг/г)

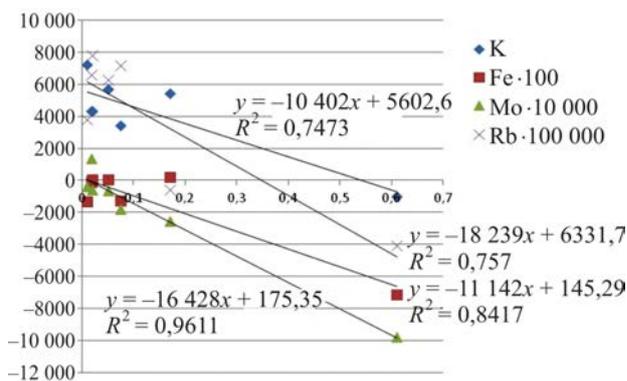


Рис. 2. Связь между изменением концентрации мышьяка и других элементов в тканях органов самцов белых крыс линии Вистар при подостром пероральном комбинированном воздействии мышьяка и сурьмы в дозах 0,015 и 0,061 мг/кг/сут соответственно (по оси X – разность концентрации мышьяка между опытной и контрольной группами, мкг/г; по оси Y – разность концентрации элементов между опытной и контрольной группами – мкг/г; для приведения к одинаковой размерности концентрации железа умножены на 100, молибдена на 10 000, свинца на 100 000)

только мышьяк и сурьму, в тканях всех исследованных органов наблюдалось как повышенное содержание по сравнению с контролем одних элементов, так и пониженное – других. Так, элементами, концентрации которых в тканях органов животных опытной группы по сравнению с контрольной были повышенными, являются:

- хлориды (кровь, печень, почки, сердце, щитовидная железа);
- калий (печень, почки, сердце, легкие, бедренная мышца, щитовидная железа);
- кальций (кровь, печень, почки, бедренная мышца);
- селен (сердце, щитовидная железа);
- бром (печень, почки, легкое, щитовидная железа);
- рубидий (печень).

Элементами, концентрации которых в тканях органов животных опытной группы были только пониженными по сравнению с контрольными данными, являются:

- железо (кровь, легкие, бедренная мышца);
- никель (сердце, бедренная мышца, щитовидная железа);
- медь (кровь, печень, сердце, щитовидная железа);
- молибден (кровь, сердце, легкое).

Элементами, концентрации которых у животных опытной группы были повышенными в одних органах и пониженными в других, являются:

- сера (повышено содержание в почках и бедренной мышце, но понижено в щитовидной железе);
- хром (концентрации в крови, мышце и щитовидной железе были пониженными, а в печени – повышенными);
- марганец (концентрации в крови, мышцах были пониженными, а в почках – повышенными);
- цинк (концентрации были пониженными в легком, но повышенными в почках и щитовидной железе);
- стронций (концентрация была повышенной в бедренной мышце, но пониженной в щитовидной железе);
- свинец (концентрация была повышенной в легком и пониженной в крови).

Очевидно, что увеличение концентрации отмеченных элементов (кроме мышьяка и сурьмы) является следствием перераспределения имеющихся в организме элементов в «особо нуждающиеся» органы в связи с интоксикацией мышьяком и сурьмой. Поэтому можно сказать, что все исследованные органы, в которых отмечено увеличение концентрации элементов, подвержены интоксикации мышьяком и сурьмой: кровь (по увеличению концентрации хлоридов, кальция), печень (по увеличению концентрации хлоридов, калия, кальция, хрома, цинка, брома, рубидия), почки (по увеличению концентрации серы, хлоридов, калия, кальция, марганца, брома), сердце (по увеличению концентрации хлоридов

и калия), легкие (по увеличению концентрации серы, калия, брома, свинца), бедренная мышца (по увеличению концентрации калия, кальция и стронция), щитовидная железа (по увеличению концентрации хлоридов, калия, цинка, брома).

В то же время известным механизмом токсического действия металлов является замещение других металлов, коферментов и вытеснение их из молекул. Поэтому снижение концентрации хрома, марганца, железа, меди молибдена, селена, цинка, никеля, стронция в тканях органов является закономерным следствием токсического поражения органов – сердца, печени, системы крови, легких, мышц, щитовидной железы. Интересно отметить, что ткани почек опытных животных никак не прореагировали снижением концентраций вышеназванных элементов. Наоборот, концентрации марганца в тканях почек были повышенными, что, по-видимому, связано с повышенной функциональной активностью органа к предъявленному уровню токсического воздействия сурьмы и мышьяка. В табл. 4 представлены перечни элементов, содержащиеся в концентрациях выше и ниже контрольного уровня, по органам экспериментальных животных.

Таблица 4

Распределение элементов в тканях органов опытной группы белых крыс по сравнению с контрольной группой в подостром (21 день) эксперименте с пероральным поступлением сурьмы и мышьяка в дозах 0,061 и 0,015 мг/кг/сут

Орган	Содержание	
	пониженное	повышенное
Кровь	Cr, Mn, Fe, Cu, Mo, Pb	Cl, Ca
Печень	Cu	Cl, K, Ca, Cr, Zn, Br, Rb
Почки		S, Cl, K, Ca, Mn, Br
Сердце	Ni, Cu, Se, Mo	Cl, K
Легкое	Fe, Zn, Mo	K, Br, Pb
Бедренная мышца	Cr, Mn, Fe, Ni	S, K, Ca, Sr
Щитовидная железа	Cr, S, Ni, Cu, Se, Sr	Cl, K, Zn, Br

Следует отметить, что повышенные уровни содержания элементов свидетельствуют об активности процессов обмена, с ними связанными. Очевидно, что недостаток элемента говорит об обратном. Следовательно, элементный дефицит большинства органов, кроме почек, характеризует их подверженность интоксикации и биохимические процессы, в которых принимают участие элементы: хром, марганец, железо, медь, молибден, никель, селен, стронций.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Маркерами пероральной экспозиции в организме белых крыс линии Вистар сурьмы и мышьяка в составе сложной смеси являются: мышьяк в тканях печени, почек, мышц, щитовидной железы и цельной крови, сурьма в цельной крови.

2. При подостром комбинированном пероральном действии на организм белых крыс линии Вистар мышьяка в дозе 15 мкг/кг и сурьмы в дозе 61 мкг/кг в составе сложной смеси отмечается увеличение содержания хлора, калия, серы, кальция, рубидия, цинка, марганца, хрома в печени и почках, снижение концентрации в крови, сердце, щитовидной железе, сердце, легком хрома,

марганца, железа, меди, молибдена, никеля, селена, стронция, которые служат элементными маркерами экспозиции.

Финансирование. Работа была выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-05-00056).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ковальский В.В. Биогеохимические провинции СССР и методы их изучения // Труды Биогеохимической лаборатории АН СССР. – М., 1960. – С. 11.
2. Проблемы биогеохимии микроэлементов и геохимической экологии / сост. Ю.В. Ковальский. – М.: Россельхозакадемия, 2009. – 357 с.
3. Ермаков В.В. Геохимическая экология и биогеохимические критерии оценки экологического состояния таксонов биосферы // Геохимия. – 2015. – № 3. – С. 203–221.
4. Качество жизни, связанное со здоровьем: оценка и управление: монография / М.П. Дьякович, В.С. Рукавишников, П.В. Казакова, И.А. Финогенко, Е.П. Бокмелдер, И.Ю. Соловьева / под ред. В.С. Рукавишникова. – Иркутск: Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН, 2012. – 168 с.
5. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Медико-профилактические технологии для задач управления риском нарушений здоровья населения, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–4. – С. 665–670.
6. Актуальные проблемы профилактической медицины в Уральском регионе / В.Б. Гурвич, Э.Г. Плотнок, С.В. Кузмин, К.П. Селянкина, В.В. Рыжов, Н.П. Макаренко, В.Г. Надеенко // Сборник научных трудов и научно-практических работ, посвященный 80-летию Госсанэпидслужбы России. – Екатеринбург, 2002. – С. 76–81.
7. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология: монография / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
8. Современные представления о физиологической роли кальция в организме человека / Е.М. Булатова, Т.В. Габуруская, Н.М. Богданова, Е.А. Ялфимова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 117–124.
9. Beggs M.R., Alexander R.T. Intestinal absorption and renal reabsorption of calcium throughout postnatal development // Exp Biol Med. – 2017. – Vol. 242, № 8. – P. 840–849. DOI: 10.1177/1535370217699536
10. Титан в организме человека: роль, источники, нехватка и избыток [Электронный ресурс] // Здоровье и психология: все о физическом и душевном здоровье. Блог Алексея Рыбака. – URL: <http://zdips.ru/zdorovie-pitanie/mineraly/1635-titan-v-organizme-cheloveka.html> (дата обращения: 15.12.2018).
11. Биологическая роль титана [Электронный ресурс] // Диоксид титана TiO₂ (двуокись титана, titanium dioxide). – URL: http://www.titandioxide.ru/articles/art_21.php (дата обращения: 15.12.2018).
12. Оганян А.А., Неелова О.В. Биологическая роль хрома, применение дихромата калия в фармацевтическом анализе // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 227–227.
13. Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений: монография. – Актобе, 2012. – 284 с.
14. Dobson A., Erikson K.M., Aschner M. Manganese Neurotoxicity // Annals of the New York Academy of Science. – 2004. – Vol. 1012. – P. 115–128. DOI: 10.1196/annals.1306.009
15. Железо в организме, регуляция [Электронный ресурс]. – URL: <http://biohimik.net/prichiny-anemii/zhelezo-v-organizme/zhelezo-v-organizme-regulyatsiya> (дата обращения: 15.12.2018).
16. Обмен меди в организме и его нарушение [Электронный ресурс]. – URL: <http://sunmuseum.ru/patofiziologiya/1527-obmen-medi-v-organizme-i-ego-narushenie.html> (дата обращения: 15.12.2018).
17. Риш М.А. Генетический контроль микроэлементозов у человека и животных // Геохимическая экология и биогеохимическое районирование биосферы: материалы второй российской школы. – М., 1999. – С. 205–207.
18. Goncharova E.I., Rossman T.G. A role for metallothionein and zinc in spontaneous mutagenesis // Cancer. Res. – 1994. – Vol. 54, № 20. – P. 5318–5323.
19. Zinc: a multipurpose trace element / M. Stefanidou, C. Maravelias, A. Dona, C. Spiliopoulou // Arch. Toxicol. – 2006. – Vol. 80, № 1. – P. 1–9.
20. Селен в организме [Электронный ресурс] // Биология и медицина. – URL: <http://medbiol.ru/medbiol/har/0055c9fd.htm> (дата обращения: 15.12.2018).
21. Monomethylated trivalent arsenic species disrupt steroid receptor interactions with their DNA response elements at non-cytotoxic cellular concentrations / J.A. Gosse, V.F. Taylor, B.P. Jackson, J.W. Hamilton, J.E. Bodwell // J. Appl. Toxicol. – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 498–505. DOI: 10.1002/jat.2898
22. МакДермотт М. Секреты эндокринологии. – 2-е изд., испр. и дополн.: пер. с англ. – СПб.: Бином – Невский Диалект, 2001. – 464 с.
23. Сурьма «Рвотный камень» [Электронный ресурс] // Фармакогнозия. – URL: <http://pharmacognosy.com.ua/index.php/makro-i-mikro-chudesasurma-rvotniy-kamen> (дата обращения: 12.11.2018).
24. Клиническая микроэлементология. Сурьма [Электронный ресурс] // Микроэлемент. Научно-медицинский центр. – URL: www.microelement.ru/uslovno-toksichnye/99-surma.html (дата обращения: 15.12.2018).

Элементные маркеры экспозиции при комбинированном пероральном действии на организм белых крыс линии Вистар химических смесей с преобладанием сурьмы и мышьяка / С.Ю. Франовский, В.В. Турбинский, Е.И. Окс, С.Б. Бортникова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 94–103. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.11

ELEMENTAL MARKERS OF EXPOSURE UNDER COMBINED ORAL INTRODUCTION OF CHEMICAL MIXTURES WITH PREVALENT ANTIMONY AND ARSENIC INTO WHITE WISTAR RATS

S.Yu. Franovskii¹, V.V. Turbinskii², E.I. Oks³, S.B. Bortnikova⁴

¹Moscow State University, 12 Bldg., 1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Well-being in the Kemerovo Region, 24 Kuznetskii Av., Kemerovo, 650992, Russian Federation

⁴Trofimuk Institute of Petroleum-Gas Geology and Geophysics of the Siberian Branch of the RAS, 3 Akademika Koptyuga Av., Novosibirsk, 630090, Russian federation

The present paper dwells on assessing oral sub-acute exposure of a warm-blooded body to non-organic compounds that contain antimony and arsenic and are introduced with drinking water. Another issue was to assess changes in their concentrations as well as concentrations of other elements in tissues of certain organs. We accomplished elemental analysis of tissues taken from exposed white Wistar rats; the analysis included the following elements: S, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Se, Br, Rb, Sr, Mo, As, Hg, Pb, Sb. As per its results we characterized changes in elemental structure of the liver, kidneys, heart, lungs, femoral muscle, thyroid gland, and whole blood caused in white male Wistar rats by sub-acute combined oral exposure to arsenic and antimony. Arsenic was detected in all the examined internal organs after 3 weeks of combined oral exposure to it in a dose equal to 15 µg/kg together with exposure to antimony in a dose equal to 61 µg/kg. It concerned both test and control group as animals in the test group had arsenic in a dose equal to 0.010 ± 0.002 µg/kg in the thyroid gland tissues and up to 0.950 ± 0.155 µg/kg in blood; animals in the control group, from 0.028 ± 0.003 µg/kg in muscular tissues to 1.56 ± 0.03 µg/kg in blood. Antimony was detected in blood only (0.005 ± 0.0021 µg/kg in the control group and 0.021 ± 0.0009 µg/kg in the test one).

We detected a direct correlation between arsenic contents in organ tissues and contents of potassium, iron, and mercury in the control group and contents of iron and mercury in the test one. Strontium and rubidium concentrations in organs of animals in the test group were inversely correlated with arsenic concentrations.

We analyzed a correlation between growing arsenic contents in tissues of animals in the test group against the control and changes in contents of other elements and revealed a statistically authentic correlation with an increase in concentrations of potassium, molybdenum, iron, and lead, as well as an inverse character of this correlation.

We concluded that there were several markers of oral exposure to arsenic and antimony as components in a complex mixture detected in white Wistar rats; they were arsenic in tissues of the liver, kidneys, muscles, thyroid gland, and whole blood; antimony in whole blood; increase in contents of chlorine, potassium, sulfur, calcium, rubidium, zinc, manganese, and chromium in the liver and kidneys; a decrease in concentrations of chromium, manganese, iron, copper, molybdenum, nickel, selenium, and strontium in blood, heart, thyroid gland, and lungs.

Key words: antimony, arsenic, water, elemental structure of white rats' organ tissues, markers of exposure, chemical mixtures, combined examination, oral exposure.

References

1. Koval'skii V.V. Biogeokhicheskie provintsii SSSR i metody ikh izucheniya [Biogeochemical provinces in the USSR and techniques applied to study them]. *Trudy Biogeokhicheskoi laboratorii ANSSSR*, Moscow, 1960, 11 p. (in Russian).
2. Koval'skii V.V. Problemy biogeokhimiimi kroelementov i geokhicheskoi ekologii [Issues related to biogeochemistry of microelements and geochemical ecology]. In: Yu.V. Koval'skii ed. Moscow, Rossel'khozakademiya Publ., 2009, 357 p. (in Russian).

© Franovskii S.Yu., Turbinskii V.V., Oks E.I., Bortnikova S.B., 2019

Sergei Yu. Franovskii – post-graduate student at the Pedology Faculty (e-mail: franovsky.sergey@gmail.com; tel.: +7 (903) 510-50-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2328-2613>).

Viktor V. Turbinskii – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor at the Hygiene and Ecology Department (e-mail: vvturbinski@mail.ru; tel.: +7 (913) 776-37-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7668-9234>).

Evgenii I. Oks – Supervisor (e-mail: ocsenko@42.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (3842) 36-73-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-3159>).

Svetlana B. Bortnikova – Doctor of Geological and Mineralogical Sciences, Professor, Head of the Geoelectrochemical Laboratory (e-mail: BortnikovaSB@ipgg.sbras.ru; tel.: +7 (383) 363-91-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-7406>).

3. Ermakov V.V. Geochemical ecology and biogeochemical criteria for estimating the ecologic state of biospherictaxons. *Geokhimiya*, 2015, no. 3, pp. 203–221 (in Russian).
4. D'yakovich M.P., Rukavishnikov V.S., Kazakova P.V., Finogenko I.A., Bokmel'der E.P., Solov'eva I.Yu. Kachestvo zhizni, svyazannoe so zdorov'em: otsenka i upravlenie: monografiya [Health-related life quality: assessment and management: a monograph]. In: V.S. Rukavishnikov ed. Irkutsk, Nauchnyi tsentr rekonstruktivnoi i vosstanovitel'noi khirurgii Sibirskogo ot-deleniya RAMN Publ., 2012, 168 p. (in Russian).
5. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. Medical and preventive technologies of the management of the risk of health disorders associated with exposure to adverse environmental factors. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 10–4, pp. 665–670 (in Russian).
6. Gurchich V.B., Plotko E.G., Kuzmin S.V., Selyankina K.P., Ryzhov V.V., Makarenko N.P., Nadeenko V.G. Aktual'nye problemprofilakticheskoi meditsiny v Ural'skom regione [Vital issues of preventive medicine in the Urals]. *Sbornik nauchnykh trudov i nauchno-prakticheskikh rabot, posvyashchennyi 80-letiyu gossanepidsluzhby Rossii*, Ekaterinburg, 2002, pp. 76–81 (in Russian).
7. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya: monografiya [Microelemental disorders in a human body: etiology, classification, and organopathology: a monograph]. Moscow, Meditsina Publ., 1991, 496 p. (in Russian).
8. Bulatova E.M., Gabrusskaya T.V., Bogdanova N.M., Yal'fimova E.A. Current view on physiologic role of calcium in human organism. *Pediatrics*, 2007, vol. 86, no. 5, pp. 117–124 (in Russian).
9. Beggs M.R., Alexander R.T. Intestinal absorption and renal reabsorption of calcium throughout postnatal development. *Exp. Biol. Med.*, 2017, vol. 242, no. 8, pp. 840–849. DOI: 10.1177/1535370217699536
10. Titan v organizme cheloveka: rol', istochniki, nekhvatka i izbytok. [Titanium in a human body: role, sources, deficiency and excess]. *Zdorov'eipsikhologiya: vse o fizicheskom i dushevnomzdorov'e. Blog Alekseya Rybaka*. Available at: <http://zdips.ru/zdorovoe-pitanie/mineraly/1635-titan-v-organizme-cheloveka.html> (15.12.2018) (in Russian).
11. Biologicheskaya rol' titana. Dioksid titana TiO₂ (dвуokis' titana, titanium dioxide) [Biological role of titanium. Titanium dioxide TiO₂]. Available at: http://www.titandioxide.ru/articles/art_21.php (15.12.2018) (in Russian).
12. Oganyan A.A., Neelova O.V. Biologicheskaya rol' khroma, primenenie dikhromata kaliya v farmatsevticheskom analize [Biological role of chromium and application of potassium dichromate in pharmaceutical analysis]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2011, no. 8, pp. 227–227 (in Russian).
13. Mamyrbayev A.A. Toksikologiya khroma i ego soedinenii: monografiya [Toxicology of chromium and its compounds: a monograph]. Aktobe, 2012, 284 p. (in Russian).
14. Dobson A., Erikson K.M., Aschner M. Manganese Neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Science*, 2004, vol. 1012, pp. 115–128. DOI: 10.1196/annals.1306.009
15. Zhelezo v organizme, regulyatsiya [Iron in a body and its regulation]. Available at: <http://biohimik.net/prichiny-anemii/zhelezo-v-organizme/zhelezo-v-organizme-regulyatsiya> (15.12.2018) (in Russian).
16. Obmen medi v organizme i egonarushenie [Metabolism of copper in a body and its disorders]. Available at: <http://sunmuseum.ru/patofiziologiya/1527-obmen-medi-v-organizme-i-ego-narushenie.html> (15.12.2018) (in Russian).
17. Rish M.A. Geneticheskii kontrol' mikroelementozov u cheloveka i zhiivotnykh. Geokhimicheskaya ekologiya i bio-geokhimicheskoe raionirovanie biosfery: materialy vtoroi Rossiiskoi shkoly [Genetic control over microelemental disorders in human and animals. Geochemical ecology and biogeochemical zoning in the biosphere: the materials collected by the second all-Russian school]. Moscow, 1999, pp. 205–207 (in Russian).
18. Goncharova E.I., Rossman T.G. A role for metallothionein and zinc in spontaneous mutagenesis. *Cancer Res.*, 1994, vol. 54, no. 20, pp. 5318–5323.
19. Stefanidou M., Maravelias C., Dona A., Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Arch. Toxicol.*, 2006, vol. 80, no. 1, pp. 1–9.
20. Selenvorganizme [Selenium in a body]. *Biologiya i meditsina*. Available at: <http://medbiol.ru/medbiol/har/0055c9fd.htm> (15.12.2018) (in Russian).
21. Gosse J.A., Taylor V.F., Jackson B.P., Hamilton J.W., Bodwell J.E. Monomethylated trivalent arsenic species disrupt steroid receptor interactions with their DNA response elements at non-cytotoxic cellular concentrations. *J. Appl. Toxicol.*, 2014, vol. 34, no. 5, pp. 498–505. DOI: 10.1002/jat.2898
22. Mak Dermott M. Sekrety endokrinologii [Secrets of endocrinology]. 2-nd edition. Sankt-Peterburg: Binom – Nevskii Dialekt Publ., 2001, 464 p.
23. Sur'ma «Rvotnyi kamen'» [Antimony or “vomitive emetic stone”]. *Farmakognoziya*. Available at: <http://pharmacognosy.com.ua/index.php/makro-i-mikro-chudesa/surma-rvotniy-kamen> (12.11.2018) (in Russian).
24. Klinicheskaya mikroelementologiya. Sur'ma [Clinical microelementology. Antimony]. *Mikroelement. Nauchno-meditsinskii tsentr*. Available at: www.microelement.ru/uslovno-toksichnye/99-surma.html (15.12.2018) (in Russian).

Franovskii S.Yu., Turbinskii V.V., Oks E.I., Bortnikova S.B. Elemental markers of exposure under combined oral introduction of chemical mixtures with prevalent antimony and arsenic into white wistar rats. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 94–103. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.11.eng

Получена: 05.02.2019

Принята: 25.05.2019

Опубликована: 30.09.2019

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА, ИМЕЮЩИХ КОНТАКТ С ВРЕДНЫМИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫМИ ФАКТОРАМИ

**И.А. Умнягина, Т.В. Блинова, Л.А. Страхова, В.В. Трошин,
С.А. Колесов, О.В. Шерстобитова**

Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии, Россия, 603950,
г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Система свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты изучается уже десятки лет. Однако до сих пор не установлены причинно-следственные отношения между окислительным стрессом, возрастом, условиями труда и риском развития функциональных и органических нарушений в организме человека.

Выявлены особенности возрастной динамики интегральных показателей окислительного стресса и общей антиоксидантной способности сыворотки крови, оценены их изменения в зависимости от влияния вредных производственных факторов на организм работающего.

Под наблюдением находились 244 человека в возрасте от 18 до 65 лет, деятельность которых была сопряжена с физическими нагрузками и контактом с вредными химическими веществами. Данные лица проходили диспансерное наблюдение в консультативной поликлинике Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профпатологии Роспотребнадзора.

На первом этапе исследования проводился массовый скрининг на показатели окислительного стресса и общей антиоксидантной способности сыворотки крови всех обследуемых. На втором этапе анализ уровней окислительного стресса и общей антиоксидантной способности сыворотки крови проводился с учетом возраста обследуемых и воздействия вредных производственных факторов (n = 174).

Интегральные показатели окислительного стресса и общей антиоксидантной способности сыворотки крови определяли колориметрическим биохимическим микроплашетным методом.

Установлено, что с возрастом происходило увеличение окислительного стресса и снижение антиоксидантной защиты. Показано, что в одной возрастной группе воздействие вредных химических факторов на окислительный стресс и антиоксидантную способность сыворотки крови более выражено, чем воздействие физических нагрузок. Установлены параметры интегральных показателей окислительного стресса и антиоксидантной способности сыворотки крови у лиц разного возраста, пределы их возрастного изменения. Данные показатели могут служить информативными тестами для мониторинга состояния здоровья, оценки тяжести течения заболевания, его прогноза, эффективности лечения и проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: окислительный стресс, общая антиоксидантная способность сыворотки крови, возраст, физические перегрузки, химические факторы.

На протяжении многих лет внимание исследователей обращено на изучение процессов свободнорадикального окисления. Результаты многочисленных наблюдений свидетельствуют о наличии тесной связи окислительного стресса (ОС) и антиоксидантной защиты с различными заболеваниями, функциональными нарушениями, психоэмоциональным

состоянием организма [1–4]. Вредные производственные факторы (физические, химические, психофизиологические) также способствуют нарушению сбалансированной работы оксидантных и антиоксидантных систем [5, 6]. Последние исследования подтверждают идею о том, что ОС играет большую роль в патогенезе старения. Свободнорадикальная,

© Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Колесов С.А., Шерстобитова О.В., 2019

Умнягина Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, директор (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>).

Блинова Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела (e-mail: btvdn@yandex.ru; тел.: 8 (915) 944-38-75; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>).

Страхова Лариса Анатольевна – научный сотрудник клинического отдела (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>).

Трошин Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, руководитель клинического отдела (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>).

Колесов Сергей Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник клинического отдела (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4379-0228>).

Шерстобитова Ольга Васильевна – врач-дерматовенеролог консультативной поликлиники (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5090-5594>).

или «окислительная теория старения» утверждает, что к старению организма приводят продукты, поврежденные свободными радикалами. Продукты накапливаются в клетках организма с течением времени [7, 8]. С возрастом происходят метаболические нарушения в организме, возрастает восприимчивость к различным заболеваниям, растет число хронических болезней. Все это приводит к снижению процессов антиоксидантной защиты и увеличению в организме свободных радикалов [9]. Избыточное накопление свободных радикалов у людей среднего и пожилого возраста не вызывает сомнений. Но наличие свободных радикалов у лиц молодого возраста и последующая возрастная динамика требуют объяснений. Возникают вопросы: всегда ли избыточное появление свободных радикалов оказывает негативное воздействие на организм человека; насколько выражен ОС у практически здоровых людей; является величина, характеризующая степень выраженности ОС у отдельного индивидуума постоянной или она изменяется в зависимости от возраста, условий труда, воздействия различных производственно-обусловленных и вредных производственных факторов? При анализе риска развития нарушений в состоянии здоровья работающих во вредных условиях труда возникает вопрос: могут ли показатели ОС явиться биомаркерами эффекта на развитие функциональных и органических нарушений в организме человека? Подобные вопросы возникают и в отношении антиоксидантной системы организма. В последние годы появились исследования, свидетельствующие о том, что свободные радикалы, являясь сигнальными молекулами, выполняют важные регуляторные функции в организме, а избыток антиоксидантов, направленных на их удаление, может привести к так называемому «антиоксидантному стрессу» [10–12].

Цель исследования – выявить особенности возрастной динамики интегральных показателей окислительного стресса и общей антиоксидантной способности сыворотки крови, оценить их изменения в зависимости от влияния вредных производственных факторов на организм работающего.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 244 человека, проходивших диспансерное обследование в консультативной поликлинике Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профпатологии Роспотребнадзора. Все участники дали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинк-

ской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и приказам Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003). Лица с обострениями хронических заболеваний, с воспалительными, онкологическими заболеваниями были исключены из исследования.

На первом этапе исследования проводился массовый скрининг на показатели окислительного стресса и общей антиоксидантной способности сыворотки крови (АОС) всех обследуемых. Вид деятельности и влияние производственных факторов на данном этапе наблюдения не учитывались. После анализа полученных результатов все обследуемые были разделены на четыре возрастные группы: 1-я ($n = 78$) – юношеский возраст от 18 до 20 лет ($19,1 \pm 1,5$ г.); 2-я ($n = 84$) – молодой возраст от 21 до 35 лет ($26,5 \pm 7,5$ г.); 3-я ($n = 67$) – средний возраст от 36 до 59 лет ($46,6 \pm 9,5$ г.); 4-я ($n = 15$) – пожилой возраст от 60 лет и старше ($56,2 \pm 5,1$ г.).

На втором этапе исследования анализ уровней ОС и АОС проводился с учетом возраста обследуемых и воздействия вредных производственных факторов ($n = 174$). В зависимости от влияния вредного производственного фактора обследуемые были разделены на пять групп: 1-я ($n = 33$, возраст от 18 до 20 лет) и 2-я ($n = 34$, возраст от 21 до 35 лет) группы – учащиеся институтов, занимающиеся циклическими видами спорта; 3-я ($n = 52$, возраст от 21 до 35 лет) – рабочие металлургического завода, занимающиеся производством труб; 4-я ($n = 29$, возраст от 36 до 65 лет) – рабочие металлургического завода и рабочие сферы водоснабжения; 5-я ($n = 26$, возраст от 36 до 65 лет) – сотрудники химических и бактериологических лабораторий. В качестве вредных производственных факторов рассматривали физические перегрузки (1-я, 2-я, 4-я группы) и химические факторы (контакт с формальдегидом, аэрозолями металлов, полиакрилатами, гидроксидом, кислотами, металлами, хлором, дезинфицирующими средствами) (3-я и 5-я группы). Оценка рабочих мест, факторов рабочей среды и установление класса условий труда у работающих были проведены ведомственными лабораториями завода и водоканала согласно Федеральному закону № 426 от 28.12.2013 г. «О специальной оценке условий труда»¹. Согласно данной оценке, концентрации вредных химических факторов на рабочих местах не превышали ПДК. У учащихся, занимающихся циклическими видами спорта, физические перегрузки оценивались по частоте сердечных сокращений [13].

Интегральные показатели ОС и общей АОС определяли с помощью набора реагентов PerOx (TOS/TOC) Kit и ImAnOx (TAS/TAC) Kit фирмы Immundiagnostik (Германия). Уровень ОС оценивался по наличию пероксидов в сыворотке крови и выражался в мкмоль/л перекиси, присутствующей

¹ О специальной оценке условий труда: Федеральный закон № 426-ФЗ от 28.12.2013 (последняя редакция) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/ (дата обращения: 23.10.2018).

в образце. Для оценки степени выраженности ОС в сыворотке крови использовались данные, рекомендованные производителями наборов: менее 180 мкмоль/л – низкий ОС; от 180 до 310 мкмоль/л – средний ОС; более 310 мкмоль/л – высокий ОС. АОС выражалась в мкмольях разложившейся антиоксидантами экзогенной перекиси на литр сыворотки крови. Для оценки уровня АОС использовались данные, рекомендованные производителями наборов: менее 280 мкмоль/л – низкая АОС; от 280 до 320 мкмоль/л – средняя АОС; более 320 мкмоль/л – высокая АОС. Кровь забирали из локтевой вены, образцы обрабатывались немедленно, сыворотку крови получали по стандартному методу и хранили до анализа при температуре минус 80 °С.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы AtteStat. Для признаков, распределение которых отклонялось от нормального, были использованы методы непараметрической статистики. Данные были представлены как медиана, квартили 25 и 75 % ($Med \pm IQR$ (25–75 %)). Достоверность между группами рассчитывали методом Манна – Уитни. При нормальном распределении признаков данные были представлены в виде средней (M) \pm стандартное отклонение (σ), достоверность оценивали по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости результатов исследования принимали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов скринингового обследования выявил зависимость уровней ОС и АОС от возраста обследованных. Данные представлены в табл. 1.

Как следует из полученных результатов, с возрастом усиливался процесс образования пероксидов, что свидетельствовало об увеличении ОС. Изменения в большей степени касались высокого и низкого уровней ОС. Следует отметить, что в юношеском возрасте у большей части лиц преобладал низкий уровень ОС, высокий встречался в четыре раза реже.

С 21-летнего возраста увеличивалась доля лиц с высоким уровнем ОС: на 25,1 % во 2-й группе и на 13,2 % в 3-й относительно предыдущих групп. Доля лиц с низким уровнем ОС в группах 2–4 уменьшалась на 25,7; 6,1 и 8,4 % соответственно. Количество пероксидов в сыворотке крови увеличивалось у лиц в возрасте до 59 лет ($p_{1,2} = 0,006$; $p_{2,3} = 0,009$; $p_{1,3} = 0,00036$) и в последующие годы не изменялось ($p_{3,4} = 0,331$). Частота среднего уровня ОС не зависела от возраста, и доля лиц со средним уровнем ОС колебалась от 17,9 до 26,7 %.

Изменения АОС были противоположно направлены. В юношеском и молодом возрастах преобладал высокий и средний уровни АОС, низкий уровень АОС выявлялся только у 10 % обследуемых. Количество разложившихся пероксидов в сыворотке крови достоверно не различалось в 1-й и 2-й группах ($p^*_{1,2} = 0,213$). В 3-й и 4-й группах преобладали низкий и средний уровни АОС, высокий уровень выявлялся только у 13–17 % обследуемых. Количество разложившихся пероксидов в сыворотке крови не различалось в этих группах ($p^*_{3,4} = 0,072$). Показатели АОС отличались в группах среднего и пожилого возрастов от таковых в группах юношеского и молодого возрастов ($p^*_{2,3} = 0,00015$; $p^*_{1,3} = 0,00022$; $p^*_{2,4} = 0,003$; $p^*_{1,4} = 0,001$). Частота среднего уровня АОС не зависела от возраста и колебалась в пределах от 31,1 до 47,8 %.

В табл. 2 представлены результаты изменений показателей ОС и АОС у лиц в разных возрастных группах, контактирующих с вредными производственными факторами.

Из представленных результатов следует, что с возрастом воздействие как физических перегрузок, так и химических факторов способствовало увеличению уровня ОС и снижению АОС. В пределах одной возрастной группы у лиц, контактирующих с химическим фактором, уровень ОС достоверно выше относительно такового у лиц, работающих

Таблица 1

Частота уровней ОС и АОС и их количественная характеристика у лиц разных возрастных групп

Показатель	Группа / Возраст, лет			
	1-я 18–20 (n = 78)	2-я 21–35 (n = 84)	3-я 36–59 (n = 67)	4-я 60 и более (n = 15)
Градации уровней ОС и АОС	ОС % / АОС %			
Низкий	60,2 / 10,3	34,5 / 10,7	28,4 / 35,2	20,0 / 40,0
Средний	24,4 / 41,0	25,0 / 31,1	17,9 / 47,8	26,7 / 46,7
Высокий	15,4 / 48,7	40,5 / 58,2	53,7 / 17,0	53,3 / 13,3
$Med \pm IQR$ (25–75 %)	ОС (мкмоль/л) / АОС (мкмоль/л)			
Med	176,2 / 320,2	289,0 / 348,5	355,7 / 290,9	394,1 / 280,0
25 %	114,9 / 298,8	131,5 / 293,8	178,0 / 274,4	225,5 / 260,2
75 %	275,8 / 342,0	403,0 / 368,9	600,0 / 304,8	630,9 / 300,0
p	$p_{1,2} = 0,006$; $p_{2,3} = 0,009$; $p_{1,3} = 0,00036$; $p_{3,4} = 0,331$. $p^*_{1,2} = 0,213$; $p^*_{2,3} = 0,00015$; $p^*_{1,3} = 0,00022$; $p^*_{3,4} = 0,072$; $p^*_{2,4} = 0,003$; $p^*_{1,4} = 0,001$.			

Примечание: p – достоверность изменения Med (мкмоль/л) ОС между разными возрастными группами; p^* – достоверность изменения Med (мкмоль/л) АОС между разными возрастными группами.

Частота уровней ОС и АОС и их количественная характеристика у лиц разных возрастных групп, контактирующих с вредными производственными факторами

Показатель	Возраст, лет / Группа / Производственный фактор				
	18–20 лет	21–35		36–65	
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
	Физические перегрузки, $n = 33$	Физические перегрузки, $n = 34$	Химический фактор, $n = 52$	Физические перегрузки, $n = 29$	Химический фактор, $n = 26$
Градация уровней ОС и АОС	ОС % / АОС %				
Низкий	78,8 / 9,1	50,0/5,9	28,8/5,8	31,0/27,5	7,7/42,3
Средний	15,2 / 24,2	11,8 / 20,6	21,2/11,5	41,4/48,3	15,4/42,3
Высокий	6,0 / 66,7	38,2/73,5	50,0/82,7	27,6/24,2	76,9/15,4
<i>Med</i> ± <i>IQR</i> (25–75 %)	ОС (мкмоль/л) / АОС (мкмоль/л)				
<i>Med</i>	107,8/341,0	200,8/336,7	360,0/360,0	252,0 / 294,3	540,0 / 283,7
25 %	56,4/320,0	97,9/319,6	192,3/327,0	107,2/277,9	414,1/248,7
75 %	138,0/385,0	321,8/347,9	412,0/360,0	310,0 / 317,1	733,3/302,7
<i>p</i>	$p_{1,2} = 0,0006$; $p_{2,3} = 0,009$; $p_{2,4} = 0,001$; $p_{4,5} = 0,0009$. $p_{1,2}^* = 0,382$; $p_{2,3}^* = 0,351$; $p_{2,4}^* = 0,033$; $p_{4,5}^* = 0,034$.				

Примечание: *p* – достоверность изменения *Med* (мкмоль/л) ОС между разными возрастными группами и производственными факторами; *p*^{*} – достоверность изменения *Med* (мкмоль/л) АОС между разными возрастными группами и производственными факторами.

в условиях физических перегрузок. Эта разница была наиболее выражена в возрасте от 36 до 65 лет (4-я и 5-я группы, $p_{4,5} = 0,0009$). У лиц в юношеском возрасте, работающих в условиях физических перегрузок, количество пероксидов в сыворотке крови диагностировалось в два раза меньше, чем у лиц молодого возраста (1-я и 2-я группы, $p_{1,2} = 0,0006$). Изменения АОС в меньшей степени зависели от влияния физических перегрузок и химических факторов у лиц в 1-й, 2-й и 3-й группах: АОС оставалась стабильно высокой независимо от воздействия производственного фактора. Различия наблюдались в группе лиц среднего и пожилого возраста – химический фактор оказывал более негативное влияние на АОС, чем физические перегрузки ($p_{4,5}^* = 0,034$). Физические перегрузки в более старшем возрасте способствовали выраженному снижению показателя АОС относительно значений у лиц молодого возраста ($p_{2,4}^* = 0,033$).

Проведенные исследования показали, что с возрастом происходит увеличение пероксидов в сыворотке крови и снижение общей АОС. Это свидетельствует об усилении ОС и снижении антиоксидантной защиты организма. Была установлена возрастная динамика интегральных показателей ОС и АОС и определены их значения для каждой возрастной группы. В юношеском возрасте преобладал низкий уровень ОС и высокий/средний уровни АОС. После 20 лет негативные изменения ОС и АОС нарастали, продолжались до 59 лет и далее оставались на предыдущем уровне у большинства обследованных. Полученные результаты по повышенному уровню ОС у лиц пожилого возраста корреспондировались с данными авторов. Так, Edrey и Salmon считают, что при старении снижаются адаптивные механизмы, антиоксидантные и детоксикационные резервы

организма, которые способны противодействовать высокому уровню ОС [14]. Даже потребление антиоксидантных микронутриентов у пожилых субъектов часто не дает положительного эффекта [15]. Избыточное количество пероксидов выявлялось и у практически здоровых лиц в юношеском и молодом возрастах. Количество пероксидов в сыворотке крови достигало от 436,2 до 733,7 мкмоль/л, при этом уровень АОС был высоким – от 350,0 до 386,5 мкмоль/л. В этом случае повышение показателей ОС может иметь положительное регуляторное воздействие, направленное на активацию процессов антиоксидантной защиты. Некоторыми исследователями было показано, что продукты перекисного окисления липидов вызывают адаптивный ответ и повышают толерантность к предстоящему окислительному стрессу, усиливая защитную способность организма [16, 17]. В следующих возрастных группах доля лиц с повышенными показателями ОС увеличивалась. Есть мнение исследователей, что нарушения в системе свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты являются важным патогенетическим звеном в развитии различных форм патологии, и данные показатели могут служить фактором риска ее развития. Поэтому лица молодого возраста должны неоднократно обследоваться на наличие свободных радикалов и показателей антиоксидантной защиты. В случае их негативных изменений необходимо пройти углубленное клиническое обследование, обратить серьезное внимание на режим труда, отдыха, рацион питания. В случае стойких нарушений в системе антиоксидантной защиты возможно назначение лекарственных препаратов или биологических добавок к пище для повышения устойчивости к ОС и усилению антиоксидантной защиты организма.

Проведенные исследования выявили различные изменения уровней ОС в зависимости от воздействия вредного фактора в разных возрастных группах. С возрастом усиливается негативное влияние физических перегрузок на систему свободнорадикального окисления. Лица юношеского и молодого возрастов при физических перегрузках более устойчивы к окислительному стрессу. В этих возрастных группах наблюдался высокий уровень АОС. Из представленных результатов следует, что в пределах возрастной группы ОС более выражен у лиц, контактирующих с химическими факторами, чем под воздействием физических перегрузок. По-видимому, это обусловлено постепенной адаптацией организма к физическим нагрузкам. Подобной адаптации к химическому фактору не происходит. Постоянное воздействие химических веществ на организм, даже если их концентрация в рабочей зоне не превышает ПДК, вызывает негативное влияние на метаболизм, органы и системы организма. Работники металлургического производства, сферы водоснабжения и очистки воды контактируют с химическими факторами, которые могут вызвать ОС и нарушить антиоксидантную защиту организма. В результате экспериментальных токсикологических исследований было показано, что многие химические факторы окружающей среды (оксид азота, диоксид серы, формальдегид, сигаретный дым и другие) могут вызвать генерацию свободных радикалов, что приводит к ОС и вызывает повреждение ДНК, белков и липидов, ведет к мутагенности и стимуляции провоспалительных факторов [18, 19]. Кроме того, экологические загрязнители внешней среды могут воздействовать на молекулярном уровне и повреждать молекулы любого типа (например, полиненасыщенные жирные кислоты, глутатион, антиоксидантные ферменты, некоторые аминокислоты), что приводит к снижению антиоксидантной

защиты против свободных радикалов [20]. В процессе хлорирования воды образуется гипохлористая кислота, которая обладает высокой реакционной способностью с образованием синглетного кислорода и усилением ОС. Окислительно-восстановительные активные металлы (железо, медь, хром, кобальт и другие), присутствующие в воде, обладают способностью негативно воздействовать на мембраны митохондрий, продуцировать свободные радикалы, приводить к ОС и подавлять антиоксидантную защиту [21].

Выводы. Таким образом, проведенные исследования позволили установить возрастную динамику интегральных показателей ОС и АОС, их параметры для каждой возрастной группы, дифференцировать зависимость их изменений от вида вредного производственного фактора в разных возрастных группах. Можно полагать, что используемые в работе колориметрические методы интегральной оценки ОС и АОС, градация их уровней адекватно отражают степень выраженности ОС и АОС в зависимости от возраста, воздействия неблагоприятных производственных факторов. Данные показатели могут быть использованы в практическом здравоохранении в качестве рутинных биохимических тестов для оценки состояния системы оксидантов – антиоксидантов и рекомендованы при анализе риска воздействия на организм работающих вредных производственных химических и физических факторов. Они могут служить информативными тестами для мониторинга состояния здоровья, оценки тяжести течения заболевания, его прогноза, эффективности лечения и проведения профилактических мероприятий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дезадаптации и патологии // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 5–18.
2. Diabetes and Alzheimer Disease – two overlapping pathologies with the same background: Oxidative Stress / S. Rosales-Corral, D.-X. Tan, L. Manchester, R.J. Reiter [Электронный ресурс] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – Vol. 2015. – 14 p. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/985845/> (дата обращения: 26.09.2018). DOI: 10.1155/2015/985845
3. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View / L.L. Soazig, S. Gilles, M.C. Martinez, A. Ramarosan // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – Vol. 2014. – 18 p. DOI: 10.1155/2014/908539
4. Павлюченко И.И., Дыдышко Е.И., Охременко О.С. Сравнительный анализ показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 5. – С. 59–62. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-59-62
5. Оценка прогностической значимости функциональных и биохимических показателей в оценке состояния здоровья работающих молодого возраста, занятых в трубном производстве / Р.С. Рахманов, Т.В. Блинова, С.А. Колесов, Л.А. Страхова, В.В. Трошин, И.А. Умнягина, М.А. Сапожникова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 123–128. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-123-128
6. Oxidative stress and aromatic hydrocarbon response of human bronchial epithelial cells exposed to petro- or biodiesel exhaust treated with a diesel particulate filter [Электронный ресурс] / B. Hawley, C. L'Orange, D.B. Olsen, A.J. Marchese, J. Volckens // Toxicological Sciences. – 2014. – Vol. 141, № 2. – P. 505–514. – URL: <https://academic.oup.com/toxsci/article/141/2/505/> (дата обращения: 26.09.2018). DOI: 10.1093/toxsci/kfu147

7. Go Y.-M., Jones D.P. Redox theory of aging: implications for health and disease [Электронный ресурс] // Clin. Sci. (London). – 2017. – Vol. 131, № 14. – P. 1669–1688. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773128/> (дата обращения: 24.09.2018). DOI: 10.1042/CS20160897
8. Aging causes decreased resistance to multiple stresses and a failure to activate specific stress response pathways / D.J. Dues, E.K. Andrews, C.E. Schaar, A.L. Bergsma, M.M. Senchuk, J.M. Van Raamsdonk // Aging (Albany N.Y.). – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 777–795. DOI: 10.18632/aging.100939
9. Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-aged men / J.Y. Kim, O.Y. Kim, J.K. Paik, D.Y. Kwon, H.-J. Kim, J.H. Lee // Age (Dordrecht, Netherlands). – 2013. – Vol. 35, № 14. – P. 1507–1519. DOI: 10.1007/s11357-012-9454-2
10. Urbański K., Nowak M., Guzik T.J. Oxidative stress and vascular function // Postepy Biochem. – 2013. – Vol. 59, № 4. – P. 424–31. DOI: 10.1093/annhyg/mev024
11. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice / V.I. Sayin, M.X. Ibrahim, E. Larsson, J.A. Nilsson, P. Lindahl, M.O. Bergh // Science Translational Medicine. – 2014. – Vol. 6, № 221. – P. 221–225. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007653
12. Ваньек К. Антиоксиданты: хорошие, плохие, злые [Электронный ресурс] // Школа здоровья Титовых. – 2017. – URL: <https://articles.shkola-zdorovia.ru/antioksidanty-horoshie-plochie-zlye-kristofer-vanek/> (дата обращения: 26.09.2018).
13. Валеев Г.Г. Способ определения степени перегрузки сердца [Электронный ресурс] // FindPatent.RU. – 2007. – URL: <https://findpatent.ru/patent/230/2306846.html> (дата обращения: 25.08.2018).
14. Edrey Y.H., Salmon A.B. Revisiting an age-old question regarding oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. – 2014. – Vol. 71. – P. 368–378.
15. Phillips C. Lifestyle modulators of neuroplasticity: how physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging [Электронный ресурс] // Neural Plast. – 2017. – P. 3589271. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485368/> (дата обращения: 13.08.2018). DOI: 10.1155/2017/3589271
16. European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS) [Электронный ресурс] // Redox Biology. – 2017. – Vol. 14. – P. 94–162. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975209/> (дата обращения: 28.09.2018). DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.007
17. Oxidative protein damage is associated with severe functional dependence among the elderly population: a principal component analysis approach / D. De Gonzalo-Calvo, B. De Luxán-Delgado, S. Rodríguez-González, M. García-Macia, F.M. Suárez, J.J. Solano, M.J. Rodríguez-Colunga, A. Coto-Montes // Journals of Gerontology-Series a Biological Sciences and Medical Sciences. – 2012. – Vol. 67, № 6. – P. 663–670. DOI: 10.1093/gerona/glr215
18. Chemical characterisation of the coarse and fine particulate matter in the environment of an underground railway system: cytotoxic effects and oxidative stress – a preliminary study / A.M. Spagnolo, G. Ottria, F. Perdelli, M.L. Cristina [Электронный ресурс] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2015. – № 13. – P. 4031–4046. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410231/> (дата обращения: 24.09.2018). DOI: 10.3390/ijerph120404031
19. Ethylene Glycol Ethers Induce Oxidative Stress in the Rat Brain / B. Pomerny, W. Krzyżanowska, I. Smaga, L. Pomerny-Chamióło, P. Stankowicz, B. Budziszewska // Neurotox Res. – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 422–429. DOI: 10.1007/s12640-014-9486-8
20. B. Poljšakand, R. Fink. The Protective Role of Antioxidants in the Defence against ROS/RNS-Mediated Environmental Pollution // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2014. – Vol. 2014. – P. 671539. DOI: 10.1155/2014/671539
21. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health / G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta, G. Pallio, F. Mannino, V. Arcoraci, F. Squadrito, D. Altavilla, A. Bitto [Электронный ресурс] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – P. 8416763. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551541/> (дата обращения: 01.06.2018). DOI: 10.1155/2017/8416763

Окислительный стресс и антиоксидантная защита у лиц разного возраста, имеющих контакт с вредными производственными факторами / И.А. Умнягина, Т.В. Блинова, Л.А. Страхова, В.В. Трошин, С.А. Колесов, О.В. Шерстобитова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 104–111. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.12

OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PEOPLE OF VARIOUS AGE UNDER CONTACT WITH ADVERSE OCCUPATIONAL FACTORS

I.A. Umnyagina, T.V. Blinova, L.A. Strakhova, V.V. Troshin, S.A. Kolesov, O.V. Sherstobitova

Nizhegorodskiy Scientific Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, 20 Semashko Str.,
Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Free radical oxidation and antioxidant protection system has been examined for decades. However, experts still haven't been able to determine cause-and-effect relations between oxidative stress, age, working conditions, and a risk of functional and organic disorders that can develop in a human body.

Our research goal was to detect peculiarities related to age dynamics of integral parameters that describe oxidative stress and total antioxidant capacity of blood serum; to assess their changes depending on impacts exerted by adverse occupational factors on a worker's body.

244 people aged from 18 to 65 were under observation; they all had physical loads at their workplaces and contacted adverse chemicals. These people underwent regular medical check-ups at a consultancy polyclinic of the Rospotrebnadzor's Nizhny Novgorod Scientific Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology.

The first stage in the research involved mass screening aimed at detecting parameters related to oxidative stress and total antioxidant capacity of blood serum in all the examined people. At the second stage in research we analyzed levels of oxidative stress and total antioxidant capacity of blood serum taking into account age of an examined person and impacts exerted by adverse occupational factors (n=174).

Integral parameters of oxidative stress and total antioxidant capacity of blood serum were determined with a calorimetric biochemical microplate procedure.

We detected that oxidative stress grew with age and antioxidant protection dropped. It was shown that adverse chemical factors exerted more apparent impacts on oxidative stress and antioxidant capacity of blood serum on people from the same age group than physical loads. We determined integral parameters of oxidative stress and antioxidant capacity of blood serum in people from various age groups and limits of their age-dependent changes. These parameters can serve as informative tests for monitoring over health, assessing gravity of a disease, its forecast, treatment efficiency, and preventive activities.

Key words: oxidative stress, total antioxidant capacity of blood serum, age, physical overloads, chemical factors.

References

1. Martusevich A.K., Karuzin K.A. Oksidativnyi stress i ego rol' v formirovaniy dizadaptatsii i patologii [Oxidative stress and its role in the formation of disadaptation and pathology]. *Bioradikaly i antioksidanty*, 2015, vol. 2, no. 2, pp. 5–18 (in Russian).
2. Rosales-Corral S., Tan D.-X., Manchester L., Reiter R.J. Diabetes and Alzheimer Disease-two overlapping pathologies with the same background: Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 14 p. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/985845/> (26.09.2018). DOI: 10.1155/2015/985845.
3. Soazig L.L., Gilles S., Martinez M.C., Ramarosan A. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, no. 2014, 18 p. DOI: 10.1155/2014/908539
4. Pavlyuchenko I.I., Dydysenko E.I., Okhremenko O.S. Comparative analysis of the dynamics of the immune-antioxidant status of the pro-antioxidant system in patients with thyroid. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, 2017, no. 5, pp. 59–62 (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-59-62

© Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Kolesov S.A., Sherstobitova O.V., 2019

Irina A. Umnyagina – Candidate of Medical Sciences, Director (e-mail: recept@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>).

Tat'yana V. Blinova – Doctor of Medical Sciences, Leading researcher at the Clinical Department (e-mail: btdvn@yandex.ru; tel.: +7 (915) 944-38-75; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>).

Larisa A. Strakhova – Researcher at the Clinical Department (e-mail: recept@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>).

Vyacheslav V. Troshin – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Department (e-mail: recept@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>).

Sergei A. Kolesov – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Clinical Department (e-mail: recept@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4379-0228>).

Ol'ga V. Sherstobitova – Dermatovenerologist at the Consultancy Polyclinic (e-mail: recept@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5090-5594>).

5. Rakhmanov R.S., Blinova T.V., Kolesov S.A., Strakhova L.A., Troshin V.V., Umnyagina I.A., Sapozhnikova M.A. Evaluation of prognostic significance of functional and biochemical indices for health status assessment in young person's working in tube-casting plants. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, 2017, no. 2, pp. 123–128 (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-123-128
6. Hawley B., L'Orange C., Olsen D.B., Marchese A.J., Volckens J. Oxidative stress and aromatic hydrocarbon response of human bronchial epithelial cells exposed to petro- or biodiesel exhaust treated with a diesel particulate filter. *Toxicological Sciences*, 2014, vol. 141, no. 2, pp. 505–514. Available at: <https://academic.oup.com/toxsci/article/141/2/505/2511607> (26.09.2018). DOI: 10.1093/toxsci/kfu147
7. Go Y.-M., Jones D.P. Redox theory of aging: implications for health and disease. *Clin Sci (London)*, 2017, vol. 131, no. 14, pp. 1669–1688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773128/> (24.09.2018). DOI: 10.1042/CS20160897
8. Dues D.J., Andrews E.K., Schaar C.E., Bergsma A.L., Senchuk M.M., Van Raamsdonk J.M. Aging causes decreased resistance to multiple stresses and a failure to activate specific stress response pathways. *Aging (Albany N.Y.)*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 777–795. DOI: 10.18632/aging.100939
9. Kim J.Y., Kim O.Y., Paik J.K., Kwon D.Y., Kim H.-J., Lee J.H. Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-aged men. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 2013, vol. 35, no. 4, pp. 1507–1519. DOI: 10.1007/s11357-012-9454-2
10. Urbański K., Nowak M., Guzik T.J. Oxidative stress and vascular function. *Postepy Biochem*, 2013, vol. 59, no. 4, pp. 424–31. DOI: 10.1093/annhyg/mev024
11. Sayin V.I., Ibrahim M.X., Larsson E., Nilsson J.A., Lindahl P., Bergo M.O. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Science Translational Medicine*, 2014, vol. 6, no. 221, pp. 221–225. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007653
12. Van'ek K. Antioksidanty: khoroshie, plokhie, zlye [Antioxidants: good, bad, evil]. *Shkola zdorov'ya Titovykh*, 2017. Available at: <https://articles.shkola-zdorovia.ru/antioksidanty-horoshie-plokhie-zlye-kristofer-vanek/> (26.09.2018) (in Russian).
13. Valeev G.G. Sposob opredeleniya stepeni peregruzki serdtsa [Method for detecting the degree of cardiac overloading]. FindPatent.RU, 2007. Available at: <https://findpatent.ru/patent/230/2306846.html> (25.08.2018) (in Russian).
14. Edrey Y.H., Salmon A.B. Revisiting an age-old question regarding oxidative stress. *Free Radic Biol. Med.*, 2014, vol. 71, pp. 368–378.
15. Phillips C. Lifestyle modulators of neuroplasticity: how physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging. *Neural Plast*, 2017, pp. 3589271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485368/> (13.08.2018). DOI: 10.1155/2017/3589271
16. European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS). *Redox Biology*, 2017, no. 13, pp. 94–162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975209/> (28.09.2018). DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.007
17. De Gonzalo-Calvo D., De Luxán-Delgado B., Rodríguez-González S., García-Macia M., Suárez F.M., Solano J.J., Rodríguez-Colunga M.J., Coto-Montes A. Oxidative protein damage is associated with severe functional dependence among the elderly population: a principal component analysis approach. *Journals of Gerontology-Series a Biological Sciences and Medical Sciences*, 2012, vol. 67, no. 6, pp. 663–670. DOI: 10.1093/gerona/glr215
18. Spagnolo A.M., Otria G., Perdelli F., Cristina M.L. Chemical characterisation of the coarse and fine particulate matter in the environment of an underground railway system: cytotoxic effects and oxidative stress – a preliminary study. *Int J. Environ. Res. Public Health*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 4031–4046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410231/> (24.09.2018). DOI: 10.3390/ijerph120404031
19. Pomierny B., Krzyżanowska W., Smaga I., Pomierny-Chamiolo L., Stankowicz P., Budziszewska B. Ethylene Glycol Ethers Induce Oxidative Stress in the Rat Brain. *Neurotox Res*, 2014, vol. 26, no. 4, pp. 422–429. DOI: 10.1007/s12640-014-9486-8
20. Poljšakand B., Fink R. The Protective Role of Antioxidants in the Defence against ROS/RNS-Mediated Environmental Pollution. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, pp. 671539. DOI: 10.1155/2014/671539
21. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, pp. 8416763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551541/> (01.06.2018). DOI: 10.1155/2017/8416763

Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Kolesov S.A., Sherstobitova O.V. Oxidative stress and anti-oxidant protection in people of various age under contact with adverse occupational factors. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 104–111. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.12.eng

Получена: 02.10.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019



ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У КУРЯЩИХ ЮНОШЕЙ

А.В. Харин, И.В. Аверьянова, С.И. Вдовенко

Научно-исследовательский центр «Арктика», Россия, 685000, г. Магадан, ул. Карла Маркса, 24

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, от причин, связанных с курением, ежегодно умирает около 6 млн человек во всем мире, причем более 5 млн случаев смертей вызваны прямым курением сигарет и более 600 тысяч случаев – от воздействия пассивного курения. С целью изучения последствий воздействия табакокурения на систему микроциркуляции человека проведено исследование капиллярного кровотока и морфофункционального состояния капилляров у курящих и некурящих лиц.

В исследовании приняли участие 195 практически здоровых юношей в возрасте от 17 до 21 года, уроженцев Севера в первом и втором поколениях, которые на момент исследования являлись студентами Северо-Восточного государственного университета. Исследование параметров микроциркуляции крови проводилось неинвазивным методом компьютерной капилляроскопии в зоне кожного валика ногтевого ложа.

Было получено 12 количественных показателей, характеризующих микроциркуляторное русло. В ходе анализа полученных данных было выявлено смещение артериовенозного соотношения размеров капилляра в сторону увеличения диаметра артериального отдела и сужения диаметра венозного отдела капилляра в группе курящих юношей, а также отмечено уменьшение длины капилляров. По результатам исследований установлена значимая связь между курением и наличием капиллярной деформации. Показатели извитости кровеносных капилляров и скопления эритроцитарных сладжей более выражены у курящих лиц. Очевидно, что данные факторы в конечном итоге приводят к структурным изменениям, которые проявляются в виде заболевания.

Полученные результаты могут дополнить базу данных для создания рекомендаций по формированию здорового образа жизни у молодых людей с целью предупреждения рисков развития заболеваний, связанных с табакокурением.

Ключевые слова: микроциркуляция, микроциркуляторное русло, капиллярный кровоток, капилляроскопия, ногтевое ложе, юноши, курение, морфофункциональное состояние.

Изучение морфологического и функционального состояния кровеносных капилляров имеет фундаментальное научное значение и прикладной интерес, поскольку микроциркуляторное русло является реактивной областью биохимических и иммунологических процессов. Через капилляры, как известно, осуществляется связь между кровью и тканями организма [1–3], необходимая для оптимальной перфузии в соответствии с метаболическими потребностями на уровне органа [4, 5].

Именно капилляры являются наиболее чувствительным звеном сосудистой системы к воздействию эндо- и экзогенных факторов [6–8].

В настоящее время для исследования микроциркуляторного русла используется компьютерная капилляроскопия сосудов кожной складки ногтевого ложа [9], поскольку этот метод позволяет наблюдать капилляры прижизненно и получать объективную оценку их функционального состояния,

что недоступно при любой другой неинвазивной методике [10, 11].

В научной литературе, затрагивающей проблематику влияния курения на человека, имеются единичные работы, посвященные исследованию кровеносных капилляров, однако они демонстрируют клинические случаи поражения органов и систем, описывают термическое и токсическое воздействие курения непосредственно на сосуды контактной поверхности ротовой полости, а также используют данные, полученные при помощи методов исследования кровотока, при которых невозможно визуализировать морфологические изменения в кровеносном русле.

Таким образом, визуализация кровотока и строение капилляров становятся ведущими в оценке влияния табакокурения на микроциркуляцию крови.

В связи с вышесказанным целью данного исследования являлось изучение воздействия табако-

© Харин А.В., Аверьянова И.В., Вдовенко С.И., 2019

Харин Антон Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний (e-mail: anton-harin@yandex.ru; тел.: 8 (964) 455-27-40; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8983-2553>).

Аверьянова Инесса Владиславовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний (e-mail: Inessa1382@mail.ru; тел. 8 (924) 691-11-46; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>).

Вдовенко Сергей Игоревич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний (e-mail: Vdovenko.sergei@yandex.ru; тел.: 8 (924) 856-55-50; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4761-5144>).

курения на морфофункциональное состояние капилляров у курящих юношей.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие практически здоровые юноши в возрасте 17–21 года ($n = 195$), студенты Северо-Восточного государственного университета (г. Магадан).

Для проведения сравнительного анализа и выявления изменений в системе микрогемодикуляции при воздействии продолжительного курения испытуемые были разделены на две группы: в первую (контрольную) группу вошли некурящие юноши ($n = 155$), во вторую – юноши со стажем курения от 1 до 10 лет ($n = 40$).

Изучение структуры капилляров и микроциркуляции проводилось в кожной складке ногтевого ложа при помощи компьютерного капилляроскопа «Капилляроскан-1». Все обследуемые не имели обморожений рук и других травм, последствия которых могли бы повлиять на микроциркуляцию в капиллярах ногтевого ложа. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2008). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Расчет морфометрических характеристик производился на основе программного обеспечения капилляроскопа. Регистрация микроциркуляции осуществлялась в режиме непрерывной видеозаписи, где программное обеспечение позволяло проводить оценку всех визуально наблюдаемых процессов и анатомических структур, получая усредненное значение скорости движения эритроцитов в исследованных капиллярах.

Аналізу были подвергнуты следующие показатели: скорость кровотока в артериальном, венозном и переходном отделах, длина и диаметр различных отделов капилляров, величина периваскулярной зоны, плотность капиллярной сети, извитость капилляров, частота сладжей (количество эритроцитарных агрегатов) и температура исследуемого участка кожи.

Все изученные показатели были статистически обработаны в программе MS Excel с определением нормальности распределения, среднего значения,

его ошибки ($M \pm m$) и оценки значимости различий с использованием t -критерия Стьюдента, критический уровень значимости в работе принимался при $p \leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи морфологических структур капилляров и динамических характеристик микроциркуляции проведен корреляционный анализ показателей по критерию Пирсона [12].

Результаты и их обсуждение. В таблице представлены результаты сравнительного анализа показателей микроциркуляции крови у курящих и некурящих юношей.

По морфофункциональным показателям микроциркуляции между группами некурящих и курящих юношей были выявлены статистически значимые различия. Так, обе группы отличались по величине диаметра артериального и венозного отделов капилляра, количеству эритроцитарных агрегатов (сладжей), по длине и коэффициенту деформации капилляров.

Известно, что просвет капилляра определяет пропускную способность для форменных элементов крови [6]. Зарегистрированные значения диаметров капилляров и скорости кровотока в обеих группах находились в диапазоне нормальных значений, имели слабые корреляционные связи с показателями скорости кровотока, степенью извитости капилляров и не зависели от стажа курения. Однако в группе курящих юношей выявлены отклонения в сторону увеличения диаметра артериальной части и сужения венозной части капилляра. Следует отметить, что приведенные значения диаметров капилляров относятся к диаметрам видимого эритроцитарного потока, так как стенки капилляров не видны в оптическом капилляроскопе. Таким образом, можно предположить, что наличие у курильщиков более выраженной агрегации эритроцитов влияет на расширение артериальной части капилляра.

Важный показатель, который характеризует интенсивность трансапикалярного обмена, – это периваскулярная зона [11]. Величина периваскулярной зоны зависит от общей обменной поверхности капилляра, которая определяется длиной и диаметром капилляра. Несмотря на значимые различия в группах

Сравнение значений показателей кровотока и структуры капилляров у курящих и некурящих юношей

Показатель	Некурящие, $n = 155$	Курящие, $n = 40$	p
Диаметр артериального отдела, мкм	$8,4 \pm 0,1$	$8,8 \pm 0,1$	$< 0,01$
Диаметр венозного отдела, мкм	$12,2 \pm 0,2$	$11,6 \pm 0,1$	$< 0,002$
Диаметр переходного отдела, мкм	$16,9 \pm 0,2$	$16,6 \pm 0,2$	$= 0,20$
Длина капилляра, мкм	$323,0 \pm 5,9$	$302,0 \pm 6,9$	$< 0,03$
Плотность капиллярной сети, отн. ед.	$0,041 \pm 0,001$	$0,039 \pm 0,001$	$= 0,09$
Периваскулярная зона, мкм	$91,9 \pm 1,5$	$89,0 \pm 1,7$	$= 0,22$
Скорость в артериальном отделе, мкм/с	$231,5 \pm 8,3$	$204,2 \pm 8,8$	$= 0,44$
Скорость в венозном отделе, мкм/с	$154,3 \pm 6,2$	$148,1 \pm 6,9$	$= 0,51$
Скорость в переходном отделе, мкм/с	$181,8 \pm 7,0$	$193,5 \pm 9,8$	$= 0,34$
Сладжи, ед./с	$3,1 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,3$	$< 0,01$
Коэффициент деформации, отн. ед.	$0,3 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,01$	$< 0,05$
Температура кожи, t°	$30,6 \pm 0,4$	$29,9 \pm 0,2$	$= 0,08$

по длине и диаметру капилляров, размер периваскулярной зоны существенно не отличался.

Меньшее значение длины капилляров в группе курящих юношей, по-видимому, объясняется более высоким коэффициентом деформации сосудов. Это подтверждается данными корреляционного анализа – коэффициент деформации имел обратную корреляционную связь с длиной капилляра и составил $r = -0,6$ ($p < 0,05$). Показатель извитости сосудов принимал не только количественный, но и качественный характер: у курящей группы наблюдалась более выраженная степень деформации капилляров (рисунок).

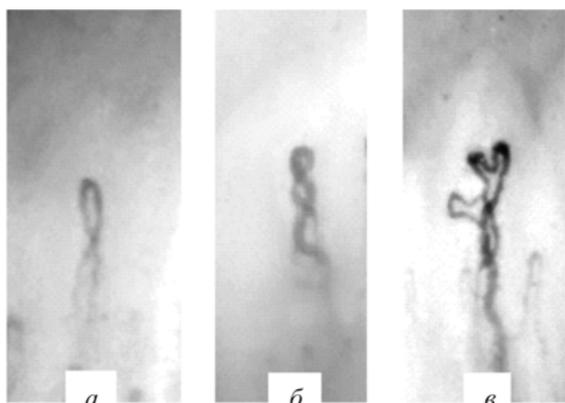


Рис. Типы наблюдаемых деформаций капилляров: а – единичное пересечение; б – два пересечения и более; в – кустистый капилляр

Вместе с тем выявлена корреляционная связь коэффициента деформации с плотностью капиллярного сплетения. У юношей с наиболее извитыми капиллярами отмечено наибольшее число капилляров на единицу площади. Вероятно, образование большего числа капилляров является компенсаторным механизмом, позволяющим восполнить недостаточность кровоснабжения тканей.

Согласно полученным данным, у группы курящих также регистрировалось наибольшее число эритроцитарных сладжей. В норме агрегация и дезагрегация эритроцитов способствуют эффективному обеспечению обменной функции крови и поддержанию постоянства внутрисосудистого давления [13]. Однако патологическое образование сладжей эритроцитов сопровождается уменьшением насыщения кислородом тканей [14, 15]. Это объясняется тем, что наличие агрегатов препятствует вхождению клеток крови в капилляры и способствует шунтирующему кровотоку в обход капиллярных сетей [16]. В свою очередь уменьшение плотности функционирующих капилляров приводит к снижению эффективной площади

транскапиллярного обмена [17]. При большом возрастании сладжей теряет эффективность механизма, способствующего стабилизации давления в капиллярах [18].

По показателю температуры исследуемого участка кожи не было выявлено значимых различий между группами. Математическое моделирование и эксперименты показывают, что в капиллярах не происходит переноса тепла с помощью кровотока [19]. Таким образом, вклад в теплоотдачу вносят не капилляры, а сосуды более крупного уровня.

Выводы. В данном исследовании методом компьютерной капилляроскопии было произведено сравнение показателей микроциркуляторного русла курящих и некурящих молодых людей. Были отмечены различия, заключающиеся в уменьшении длины капилляров у группы курильщиков, увеличении у них диаметра артериального отдела и сужении диаметра венозного отдела капилляров. Получены примеры микрососудистых отклонений, которые характеризовались наличием деформаций капилляров и скоплением эритроцитарных сладжей, в большей степени выраженных в группе курящих юношей.

Приведенные выше изменения являются универсальной основой для развития микроциркуляторных нарушений [20]. Установлено, что увеличение плотности капиллярной сети можно рассматривать как адаптивный признак, который до определенного предела позволяет нивелировать недостаточность кровоснабжения.

Также важно отметить, что при исчерпании резервов приспособительных механизмов системы микроциркуляции длительные некомпенсируемые нарушения обменных процессов в любом регионе сосудистой системы в конечном итоге приводят к структурным изменениям, которые проявляются в виде заболеваний.

Учитывая глобальный многолетний опыт исследования влияния курения на организм человека, можно однозначно говорить о табакокурении как о факторе, негативно влияющем на здоровье и качество жизни. Однако степень и структура этого влияния на систему микрогемодикуляции требуют дополнительных исследований. Полученные результаты могут дополнить базу данных для создания рекомендаций по профилактике заболеваний, связанных с табакокурением и формированию здорового образа жизни у молодых людей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. WHO report on the global tobacco epidemic 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Geneva, 2013. – URL: https://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/ (дата обращения: 17.10.2018).
2. Morphologic study of the microcirculation in connective tissue diseases / F.P. Cantatore, A. Corrado, M. Covelli, G. Lapadula [Электронный ресурс] // Ann Ital Med Int. – 2000. – № 15. – P. 273–281. – URL: <https://www.pubfacts.com/detail/11202629/Morphologic-study-of-the-microcirculation-in-connective-tissue-diseases> (дата обращения: 17.10.2018).
3. Scardina G.A. The effect of cigar smoking on the lingual microcirculation // Odontology. – 2005. – Vol. 93, № 1. – P. 41–45. DOI: 10.1007/s10266-005-0050-0
4. De Backer D., Durand A. Monitoring the microcirculation in critically ill patients // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 441–451. DOI: 10.1016/j.bpa.2014.09.005
5. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how / J.P. Moore, A. Dyson, M. Singer, J. Fraser // British Journal of Anaesthesia. – 2015. – Vol. 115, № 3. – P. 366–375. DOI: 10.1093/bja/aev163
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. – М.: Либроком, 2013. – 496 с.
7. Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms / A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, I.E. Rafailov, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Physiological Measurement. – 2014. – Vol. 35, № 4. – P. 607–621. DOI: 10.1088/0967-3334/35/4/607
8. Shepro D. Microvascular Research: Biology and Pathology. – USA: Academic Press, 2005. – Vol. 1–2. – 1296 p.
9. Lambova S., Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports // Rheumatol Int. – 2009. – Vol. 29. – P. 1263–1271. DOI: 10.1007/s00296-009-1019-z
10. Ступин В.А., Аникин А.И., Алиев С.Р. Транскутанная оксиметрия в клинической практике [Электронный ресурс]. – М.: Российский государственный медицинский университет, 2010. – 57 с. – URL: <http://diss.seluk.ru/m-physiology/1046293-1-va-stupin-anikin-aliev-transkutannaya-oksimetriya-klinicheskoy-praktike-metodicheskie-rekomendacii-moskva-2010-soderzhanie-vvedenie.php> (дата обращения: 17.10.2018).
11. Федорович А.А. Капиллярная гемодинамика в эпонихии верхней конечности. Обзор [Электронный ресурс] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 1, № 17. – С. 20–29. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11715560> (дата обращения: 17.10.2018).
12. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов [Электронный ресурс]. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с. – URL: <http://computersbooks.net/index.php?id1=4&category=teoriyaprogramirovaniya&author=borovikov-v&book=2003> (дата обращения: 17.10.2018).
13. Bishop J.J. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: a review of recent studies [Электронный ресурс] // Biorheology. – 2001. – Vol. 38, № 2, 3. – P. 263–274. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381180> (дата обращения: 17.10.2018).
14. Löfström B. Intravascular aggregation and oxygen consumption: aggregation of red blood cells produced by high molecular weight dextran or by hypothermia // Acta Anaesthesiol Scand. – 1959. – Vol. 3, № 1. – P. 41–51. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1959.tb00006.x
15. Tateishi N. O₂ release from erythrocytes flowing in a narrow O₂-permeable tube: effects of erythrocyte aggregation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 281, № 1. – P. H448–H456. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.h448
16. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and hemorrheology // Annu. Rev. Fluid Mech. – 2005. – № 37. – P. 43–69. DOI: 10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933
17. Schmid-Schönbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in the microcirculation // Int. Rev. Physiol. – 1976. – № 9. – P. 1–62. DOI: 10.1007/978-3-642-66390-1_4
18. Cabel M. Contribution of red blood cell aggregation to venous vascular resistance in skeletal muscle // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272, № 2. – P. H1020–H1032. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.272.2.h1020
19. Лучаков Ю.И., Камышев Н.Г., Шабанов П.Д. Перенос тепла кровью: сопоставление расчетных и экспериментальных данных [Электронный ресурс] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 3–24. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perenos-tepla-krovyu-sopostavlenie-raschetnyh-i-eksperimentalnyh-dannyh> (дата обращения: 17.10.2018).
20. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов [Электронный ресурс] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 4–26. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15567994> (дата обращения: 17.10.2018).

Харин А.В., Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Оценка морфофункционального состояния микроциркуляторного русла у курящих юношей // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 112–117. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.13

ASSESSING MORPHOFUNCTIONAL STATE OF MICROCIRCULATION CHANNEL IN SMOKING YOUNG MALES

A.V. Kharin, I.V. Aver`yanova, S.I. Vdovenko

«Arctica» Scientific and Research Center, the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 24 Karla Marksa Ave., Magadan, 685000, Russian Federation

According to statistical data provided by the World Health Organization, death causes related to smoking annually account for approximately six million deaths all over the world, and here more than five million deaths are directly caused by smoking and more than 600 hundred thousand deaths occur due to passive smoking.

In order to study effects produced by smoking on human microcirculation, we examined capillary blood flow and morphofunctional state of capillaries in smoking and non-smoking people.

195 practically healthy young males aged 17–21 took part in our research; at that moment they were studying at the North-East State University. Microcirculation parameters were examined with non-invasive techniques, namely via computer capillaroscopy performed in a zone of skin swelling near the nail-bed.

We obtained 12 quantitative parameters to characterize the microcirculation channel. Having analyzed the data, we revealed a shift in artery-venous ratio of a capillary dimensions towards a greater diameter of an artery section and smaller diameter of a venous section in a capillary among smoking young males; there was also a decrease in capillary length. Research results allowed revealing a significant correlation between smoking and capillary deformation. Blood capillaries were more twisted and erythrocytic sludges were more apparent among smoking people.

The results we obtained can be added to a database that is applied to create recommendations on healthy lifestyle among young people in order to prevent risks of smoking-related diseases.

Key words: microcirculation, microcirculation channel, capillary blood flow, capillaroscopy, nail-bed, young males, smoking.

References

1. WHO report on the global tobacco epidemic 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. *World Health Organization*. Geneva, 2013. Available at: https://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/ (17.10.2018).
2. Cantatore F.P., Corrado A., Covelli M., Lapadula G. Morphologic study of the microcirculation in connective tissue diseases. *Ann. Ital. Med. Int.*, 2000, no. 15, pp. 273–281. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/11202629/Morphologic-study-of-the-microcirculation-in-connective-tissue-diseases> (17.10.2018).
3. Scardina G.A. The effect of cigar smoking on the lingual microcirculation. *Odontology*, 2005, vol. 93, no. 1, pp. 41–45. DOI: 10.1007/s10266-005-0050-0
4. De Backer D., Durand A. Monitoring the microcirculation in critically ill patients. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2014, vol. 28, no. 4, pp. 441–451. DOI: 10.1016/j.bpa.2014.09.005
5. Moore J.P., Dyson A., Singer M., Fraser J. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *British Journal of Anaesthesia*, 2015, vol. 115, no. 3, pp. 366–375. DOI: 10.1093/bja/aev163
6. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем [Functional diagnostics of microcirculatory and tissue systems]. Moscow, Knizhnyi dom «Librokom» Publ., 2013, 496 p. (in Russian).
7. Dunaev A.V., Sidorov V.V., Krupatkin A.I., Rafailov I.E., Palmer S.G., Stewart N.A., Sokolovski S.G., Rafailov E.U. Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms. *Physiological Measurement*, 2014, vol. 35, no. 4, pp. 607–621. DOI: 10.1088/0967-3334/35/4/607
8. Shepro D. *Microvascular Research: Biology and Pathology*. USA, Academic Press Publ., 2005, vol. 1–2, 1296 p.
9. Lambova S., Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol. Int.*, 2009, vol. 29, pp. 1263–1271. DOI: 10.1007/s00296-009-1019-z

© Kharin A.V., Aver`yanova I.V., Vdovenko S.I., 2019

Anton V. Kharin – Junior researcher at the Laboratory for Physiology of Extremal States (e-mail: anton-harin@yandex.ru; tel.: +7 (964) 455-27-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8983-2553>).

Inessa V. Aver`yanova – Candidate of Biological Sciences, leading research associate of the research Laboratory for Physiology of Extremal States (e-mail: Inessa1382@mail.ru; tel.: +7 (924) 691-11-46; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>).

Sergey I. Vdovenko – Candidate of Biological Sciences research associate of the research Laboratory for Physiology of Extremal States (e-mail: Vdovenko.sergei@yandex.ru; tel.: +7 (924) 856-55-50; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4761-5144>).

10. Stupin V.A., Anikin A.I., Aliev C.R. Transcutaneous oximetry in clinical practice. Moscow, Rossiiskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet Publ., 2010, 57 p. Available at: <http://diss.seluk.ru/m-physiology/1046293-1-va-stupin-anikin-aliev-transkutannaya-oksimetriya-klinicheskoy-praktike-metodicheskie-rekomendacii-moskva-2010-soderzhanie-vvedenie.php> (17.10.2018) (in Russian).
11. Fedorovich A.A. The capillary haemodynamics in eponychium of upper extremity. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2006, vol. 1, no. 17, pp. 20–29. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11715560> (17.10.2018) (in Russian).
12. Borovikov V.P. Statistica. Iskustvo analiza dannykh na komp'yutere: Dlya professionalov [Statistica. An art of analyzing data on a PC for experts]. Sankt-Peterburg, Piter Publ., 2003, 688 p. Available at: <http://computersbooks.net/index.php?id1=4&category=teoriyaprogramirovaniya&author=borovikov-v&book=2003> (17.10.2018) (in Russian).
13. Bishop J.J. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: a review of recent studies. *Biorheology*, 2001, vol. 38, no. 2, pp. 263–274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381180> (17.10.2018).
14. Löfström B. Intravascular aggregation and oxygen consumption: aggregation of red blood cells produced by high molecular weight dextran or by hypothermia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1959, vol. 3, no. 1, pp. 41–51. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1959.tb00006.x
15. Tateishi N. O(2) release from erythrocytes flowing in a narrow O(2)-permeable tube: effects of erythrocyte aggregation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2001, vol. 281, no. 1, pp. H448–H456. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.h448
16. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and hemorrheology. *Annu. Rev. Fluid. Mech.*, 2005, no. 37, pp. 43–69. DOI: 10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933
17. Schmid-Schönbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in the microcirculation. *Int. Rev. Physiol.*, 1976, no. 9, pp. 1–62. DOI: 10.1007/978-3-642-66390-1_4
18. Cabel M. Contribution of red blood cell aggregation to venous vascular resistance in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1997, vol. 272, no. 2, pp. H1020–H1032. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.272.2.h1020
19. Luchakov Yu.I., Kamyshev N.G., Shabanov P.D. Heat transfer in blood vessels: comparison experimental and mat. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 2009, vol. 7, no. 4, pp. 3–24. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/perenos-tepla-krovyyu-sopostavlenie-raschetnyh-i-eksperimentalnyh-dannyh> (17.10.2018) (in Russian).
20. Sokolova I.A. Erythrocyte aggregation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 4–26. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15567994> (17.10.2018) (in Russian).

Kharin A.V., Aver'yanova I.V., Vdovenko S.I. Assessing morphofunctional state of microcirculation channel in smoking young males. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 112–117. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.13.eng

Получена: 22.10.2018

Принята: 08.08.2019

Опубликована: 30.09.2019

МУЛЬТИРАЗДЕЛЕНИЕ АНТОЦИАНОВ И АНТОЦИАНИДИНОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С ОДНОВРЕМЕННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ПОВЕРХНОСТИ ОТКЛИКА

Бу Ти Транг^{1,2}, Ли Хоанг Дук², Нгаен Хай Ти², Ле Ти Хонг Хао^{1,2}, Нгаен Сюан Чанг²

¹Национальный институт контроля пищевой продукции, Вьетнам, Ханой, Фам Тан Дуат, 65

²Вьетнамский национальный университет, Вьетнам, Ханой, Ле Тхань Тонг, 19

Описывается методика, посредством которой было достигнуто разделение антоцианов и антоцианидинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖХ). Применены разные экспериментальные процедуры для многомерной оптимизации экспериментальных условий ВЖХ. Для создания математических моделей использованы три независимых фактора, а именно концентрация муравьиной кислоты, соотношение ацетонитрила и скорость потока. Откликом стало выделение четырех пар пиков, наиболее трудных для разделения, включая пеларгонидин-3-глюкозид и дельфинидин, дельфинидин и пеонидин-3-глюкозид, пеонидин-3-глюкозид и мальвидин-3-глюкозид, пеонидин и мальвидин. Вариационный анализ доказал, что выбранная модель наилучшим образом подходила для заданного эксперимента, а применение метода поверхности отклика позволило добиться хороших результатов в улучшении разделения антоцианов и антоцианидинов. Оптимизированные параметры ВЖХ выглядели следующим образом: колонка C₁₈ (250 мм × 4,6 мм × 5 мкм), мобильная фаза муравьиной кислоты 10 % и ацетонитрил в качестве градиента; скорость потока 0,8 мл/мин. При этих оптимальных условиях было достигнуто разделение соединений с высоким разрешением за период времени менее 30 минут. Достоверность метода была оценена, и результаты соответствовали требованиям АОАС (Ассоциации химиков-аналитиков): линейная область 0,2–10 ppm с R² ≥ 0,9955, предел обнаружения 0,05–0,1 мг/кг, относительное стандартное отклонение 4,79–6,45 %, восстановление чистого вещества 85,4–109,6 %. Метод был применен для определения антоцианов и антоцианидинов в образцах некоторых фруктов и овощей с содержанием антоцианидинов 5,74–218,27 мг/100 г. Антоцианы в основном обнаруживаются в кожуре фруктов и овощей; кожура темных бобов содержит антоцианы в наибольшем количестве.

Ключевые слова: антоциан, антоцианидин, метод поверхности отклика, высокоэффективная жидкостная хроматография, антиоксидант, хроматография.

Антоцианы являются самой значимой и самой большой группой растворимых в воде пигментов, именно им многочисленные фрукты и овощи обязаны своей синей, пурпурной, красной или оранжевой кожурой. Антоцианы в своем естественном состоянии являются глюкозидами ядер соответствующих агликонов (антоцианидинов) с долей сахара. Различия между антоцианами вызваны числом гидроксильных групп, сущностью и количеством сахаров, привязанных к молекуле, позицией этих сахаров, а также природой и количеством алифатических или ароматических кислот, привязанных к сахарам [1]. Как известно, в растительных источниках всего было обнаружено более 600 различных антоцианов [2]. Большинство из них сформировано на основе шести наиболее распространенных антоцианидинов, вклю-

чая цианидин (Cya), дельфинидин (Del), петунидин (Petu), пеларгонидин (Pelar), мальвидин (Mal) и пеонидин (Peo) [3]. Антоцианы редко встречаются в природе в свободном состоянии (когда они не прошли процесс гликозилирования), потому что недостаток электронов в катионном флавилии приводит к большой реактивности данных соединений, вследствие чего молекула является нестабильной. Считается, что сахар в качестве скрепляющего соединения важен для стабильности пигмента. Подобные вещества встречаются, как правило, в виде 3-моноглюкозидов, 3,5-диглюкозидов или 3,7-диглюкозидов [4].

Антоцианы обладают определенными потенциальными антиокислительными свойствами, а также являются полезными для здоровья. Благодаря

© Бу Ти Транг, Ли Хоанг Дук, Нгаен Хай Ти, Ле Ти Хонг Хао, Нгаен Сюан Чанг, 2019

Бу Ти Транг – кандидат наук, 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>).

Ли Хоанг Дук – студент (e-mail: duclhd2909@gmail.com; тел.: +8 (497) 355-23-66).

Нгаен Хай Ти – студент (e-mail: nguyenhoaitu2596@gmail.com; тел.: +8 (435) 967-31-39).

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

Нгаен Сюан Чанг – кандидат наук, преподаватель (e-mail: trungx2004@gmail.com; тел.: +8 (490) 430-35-13).

полезным свойствам и растущей популярности, антоцианы и антоцианидины постепенно вытесняют искусственные пищевые красители.

Дневное потребление антоцианов в пищевом рационе жителей США оценивается примерно в 180–215 мг, в то время как потребление других пищевых флавоноидов, таких как генистеин, кверцетин, или андапигенин, не превышает 20–25 мг в день⁻¹ [5]. Антоцианы, предположительно, действуют как антиоксиданты путем выделения атомов кислорода для образования свободных радикалов с высокой реактивностью [6].

Существует несколько методов, применяющихся для определения антоцианов или антоцианидинов: среди них можно назвать УФ-ВИД [7], ВЖХ [8–10], ЖХ-МС [11–14] или капиллярный электрофорез [15, 16]. Однако во всех опубликованных работах речь обычно идет об определении общего количества антоцианов или антоцианидинов. Как выяснили исследователи, одновременное определение глюкозидов антоциана и агликонов антоцианидина затруднено вследствие различных полярностей, которыми обладают группа глюкозида антоциана и группа агликона антоцианидина [17]. Поэтому в данном исследовании основной задачей было добиться мультиразделения 12 антоцианов и антоцианидинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением метода поверхности отклика.

Описание эксперимента. Материалы и реагенты. Стандартные антоцианидины, включая хлорид дельфидина, хлорид цианидина, хлорид пеларгонидина, хлорид пеонидина и хлорид мальвидина, были приобретены у компании Sigma-Aldrich. Хлорид петунидина был приобретен у компании Chromadex. Стандартные антоцианы, включая пеларгонидин-3-глюкозид (Pelar-3-G), цианидин-3-глюкозид (Cya-3-G), пеонидин-3-глюкозид (Peo-3-G) и мальвидин-3-глюкозид (Mal-3-G), были приобретены у компании Sigma-Aldrich; дельфинидин-3-глюкозид (Del-3-G) и петунидин-3-глюкозид (Petu-3-G) – у компании Chromadex. Все остальные реагенты и химикаты были приобретены у компании Merck, и их качество соответствовало требованиям, предъявляемым к реагентам и химикатам для аналитического использования при ВЖХ.

Овощи и фрукты для анализа (красное яблоко, красный картофель, черный виноград, темные бобы и т.д.) были случайным образом приобретены на рынках и супермаркетах города Ханой (Вьетнам) и проанализированы с помощью оптимизированного метода.

Оборудование и процедуры. Все эксперименты проводились на жидкостном хроматографе Shimadzu LC 20AD series, оснащенном вакуумным дегазатором, бинарным насосом, автоматическим пробоотборником, колонной печью и матричным фотодиодным детектором. Инструментальный контроль, получение и анализ данных осуществлялись с помощью программного обеспечения LC Solution.

Разделение осуществлялось на колонке Sun Fire C₁₈ с размерами 250 мм×4,6 мм×5 мкм с защитной колонкой. Объем впрыскивания равнялся 20 мкл с фотодиодной детекцией при 520 нм. В качестве элюирующих растворителей использовались муравьиная кислота для воды и ацетонитрил – для специфических соединений.

Гомогенизированный образец взвешивался, а затем помещался в термоустойчивую колбу. Затем в колбу добавляли 30 мл метанола. Экстракция раствора происходила в течение 30 минут при 100 °С. После охлаждения экстракт разбавляли и фильтровали при помощи 0,45-миллиметровой мембраны. И, наконец, полученный раствор анализировали при помощи ВЖХ с матричным фотодиодным детектором на предмет наличия в нем антоцианов.

Для определения антоцианидинов применялась следующая процедура: к экстракту антоциана добавлялась концентрированная соляная кислота, пока ее концентрация не достигала 2,4 М, после чего раствор нагревался на водной бане при температуре 90 °С в течение 60 минут. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метанолом, фильтровали и анализировали при помощи ВЖХ с матричным фотодиодным детектором на предмет наличия в нем антоцианидинов.

Анализ данных. Данные анализировались при помощи статистического программного обеспечения Design-Expert Version 10.0.7 (Stat-Ease Inc., Minneapolis, MN, США). Факторная значимость рассчитывалась при помощи вариационного анализа (ANOVA), с ее оценкой и сведением к эффектам взаимодействия первого порядка. Для всех расчетов предполагалось, что эффекты взаимодействия более высокого порядка не вносили существенный вклад в поведение выбранной статистической модели, поскольку шансы на возникновение подобных эффектов были ничтожно малы.

Валидация метода. Эффективность оптимизированного метода была подтверждена следующими параметрами: линейностью и диапазоном, точностью, аккуратностью, пределом обнаружения и количественным определением. Результаты верифицированы в соответствии с жесткими требованиями, предъявляемыми к подобным процедурам Ассоциаций химиков-аналитиков (АОАС).

Результаты и их обсуждение. Выбор аналитических параметров ВЖХ. По причине разных полярностей антоцианов и антоцианидинов в качестве разделительной колонки была выбрана неполярная C₁₈. Как известно, антоцианидины и антоцианы можно элюировать ацетонитрилом или кислотой, например, муравьиной в концентрации 0,05–10 %, трехфтористой уксусной кислотой в концентрации 0,05–0,1 %, ортофосфорной кислотой – 0,3–4,0 % или соляной кислотой – 5 mM [18–23]. В особенности муравьиная и трехфтористая уксусная кислоты широко использовались в данном процессе, потому что органические кислоты усиливают

сигнал, и их следует добавлять в воду в качестве элюента. Использование неорганических кислот, таких как соляная или ортофосфорная, в высоких концентрациях могло оказать определенное влияние на функционирование хроматографической колонки. Поэтому в данном исследовании для разделения антоцианидинов и антоцианов использовались именно муравьиная и трехфтористая уксусная кислоты.

Предварительные эксперименты показали, что использование трехфтористой уксусной кислоты приводило к появлению резких, симметричных, но частично накладывающихся друг на друга пиков, в то время как 0,1%-ная муравьиная кислота полностью разделяла эти пики. Однако, так как муравьиная кислота слабее трехфтористой уксусной кислоты, можно было увеличить ее концентрацию для достижения более высокой чувствительности (получить более четкий пик). Поэтому для оптимизации разделения была выбрана именно муравьиная кислота.

Антоцианидины и антоцианы из-за своей разной полярности по-разному взаимодействуют со стационарными фазами. В процессе элюирования в изократном режиме они могут быть полностью отделены друг от друга, но анализ, вполне вероятно, может длиться примерно 50–60 минут, а сигнал может оказаться очень слабым. Поэтому необходимо изменить соотношение состава мобильной фазы и градиентной программы.

Помимо этого, скорость потока может оказывать значительное влияние на мощность элюирования, количество потребленного растворителя и продолжительность анализа. Для колонки C_{18} (250 мм × 4,6 мм × 5 мкм) была выбрана скорость потока, равная 0,6–1,0 мл/мин⁻¹.

Затем проведена серия исследований для того, чтобы выяснить, при каких условиях разрешение четырех пар пиков (Pelar-3-G and Del, Del and Peo-3-G, Peo-3-G and Mal-3G, Peo и Mal) было выше 2 для достоверного определения веществ.

Оптимизация аналитических факторов методом поверхности отклика. Метод поверхности отклика – это набор математических и статистических инструментов для построения эмпирических моделей. Тщательное построение экспериментальных процедур призвано оптимизировать отклик (выходная переменная), на которую оказывают влияние несколько независимых переменных (входные переменные). Эксперимент проводится в виде серии тестов, в каждом из которых во входные переменные вносятся некоторые изменения с целью определить, какие причины вызывают изменения в выходной переменной.

Для того чтобы одновременно определить 12 антоцианов и антоцианидинов было совершенно необходимо достичь надлежащего их разделения. Следовательно, необходимо найти такое условие, при котором пики были бы абсолютно разделены, что означало, что разрешение пиков должно было быть достаточно высоким (больше 2). Был исполь-

зован квадратичный центральный композиционный план с тремя независимыми факторами, включая концентрацию муравьиной кислоты в мобильной фазе (X_1), начальную долю ацетонитрила в градиенте (X_2), и скорость потока (X_3). Откликами стали разрешения пиков, которые обычно невелики. Согласно нашим предварительным результатам, были выбраны следующие четыре отклика: разрешение между Pelar-3-G и Del (Y_1), Del и Peo-3-G (Y_2), Peo-3-G и Mal-3-G (Y_3), Peo и Mal (Y_4).

Количество экспериментов, проведенных над квадратичной центральной композиционной матрицей, было подсчитано по следующей формуле:

$$N = N_o + N^* + N_c,$$

где N^* – количество экспериментов в точке *, $N^* = 2n$; N_c – количество экспериментов в центральной точке, $N_o > 1$; N_o – количество экспериментов в начальной точке, $N_o = 2^{n-q}$ (n – количество факторов, q – количество приведенных коэффициентов).

Для $n = 3, q = 0$ мы получили: $N^* = 6; N_o = 8; N_c = 6$.

Таким образом, всего проведено 20 экспериментов ($n = 20$) с 6 повторяющимися экспериментами в контрольной точке и на расстоянии от первоначальной точки до точки *, равном $d = 2^{(n-q)/4} = 1,682$.

С помощью программного обеспечения Design Expert оценен квадратичный отклик с тремя факторами; результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Базовые уровни трех факторов с их кодами

Фактор	Уровень		
	-1	0	+1
X_1 (концентрация муравьиной кислоты, % v/v)	5	10	15
X_2 (начальная доля ацетонитрила, %)	1	6,5	12
X_3 (скорость потока, мл/мин ⁻¹)	0,6	0,8	1,0

Матрицы плана и соответствующие значения разрешений приведены в табл. 2. Все эксперименты выполнялись в случайном порядке с целью минимизации эффектов неконтролируемых переменных, которые могут привести к снижению точности измерений.

Приняв за аксиому подходящую полную квадратичную модель, описанную уравнением (1), мы получили математические модели для каждого отклика (Y_i) в виде закодированных факторов после определения соответствия уравнению (1) по наименьшей квадратной регрессии (табл. 3).

$$Y_i = b_0 + \sum_{i=1}^k b_i x_i + \sum_{1 \leq i < j \leq k} b_{ij} x_i x_j + \sum_{i=1}^k b_{ii} x_i^2, \quad (1)$$

где k – количество факторов (переменных); b_0 – параметр пересечения; b_i, b_{ij} и b_{ii} – параметры регрессии для линейных эффектов, эффектов взаимодействия и квадратичных эффектов каждого фактора x_i соответственно.

Таблица 2

Экспериментальные матрицы плана закодированных переменных и изученных откликов

Ст. номер	Номер теста в серии	Закодированная переменная			Отклик			
		X_1	X_2	X_3	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4
19	1	10	6,5	0,8	2,641	3,483	2,344	2,696
3	2	5,0	12	0,6	5,044	0,468	4,525	2,394
15	3	10	6,5	0,8	2,637	3,609	2,381	2,717
4	4	15	12	0,6	1,838	1,566	3,206	3,415
9	5	1,6	6,5	0,8	1,589	0,729	3,227	1,601
1	6	5,0	1,0	0,6	1,229	0,000	0,548	0,140
8	7	15	12	1,0	2,271	2,272	2,988	3,122
10	8	18,4	6,5	0,8	0,685	3,040	3,345	3,549
7	9	5,0	12	1,0	4,479	0,611	3,522	2,579
20	10	10	6,5	0,8	2,641	3,483	2,344	2,696
6	11	15	1,0	1,0	1,527	3,010	2,593	3,438
11	12	10	0,0	0,8	1,250	0,832	0,717	2,495
14	13	10	6,5	1,1	2,663	3,500	2,143	2,405
12	14	10	15,7	0,8	4,560	0,000	3,878	3,639
13	15	10	6,5	0,5	2,669	1,271	1,817	0,943
5	16	5,0	1,0	1,0	0,000	1,673	0,997	1,932
16	17	10	6,5	0,8	2,630	3,438	2,325	2,717
18	18	10	6,5	0,8	2,639	3,430	2,326	2,695
2	19	15	1,0	0,6	1,436	0,877	1,382	2,427
17	20	10	6,5	0,8	2,625	3,462	2,338	2,713

Таблица 3

Уточненные уравнения регрессии и статистические параметры для изученных откликов

Отклик	Уравнение регрессии ^a	К.В. (%) ^b	Уточненный R^2	Прогнозируемый R^2	Адекватная точность
Y_1^c	$Y_1 = 2,72 - 0,38X_1 + 1,10X_2 - 0,094X_3 - 0,89X_1X_2 + 0,29X_1X_3 - 0,54X_1^2$	9,22	0,9707	0,9286	37,040
Y_2	$Y_2 = 3,49 + 0,65X_1 - 0,15X_2 + 0,62X_3 + 0,13X_1X_3 - 0,37X_2X_3 - 0,59X_1^2 - 1,11X_2^2 - 0,42X_3^2$	7,35	0,9878	0,9628	34,651
Y_3^c	$Y_3 = 2,32 + 0,057X_1 + 1,03X_2 + 0,072X_3 - 0,54 X_1X_2 + 0,19X_1X_3 - 0,36X_2X_3 + 0,32X_1^2 - 0,14X_3^2$	4,12	0,9904	0,9705	57,652
Y_4	$Y_4 = 2,67 + 0,63X_1 + 0,40X_2 + 0,38X_3 - 0,28 X_1X_2 - 0,16X_1X_3 - 0,36X_2X_3 + 0,13X_2^2 - 0,36X_3^2$	4,44	0,9830	0,9433	46,720

Примечание: ^a – получены путем обратного исключения условий, не являющихся значимыми ($P > 0,05$), из полных моделей; ^b – коэффициент вариации; ^c – не являющиеся значимыми условия X_3 (в Y_1), X_1 (в Y_3) были включены в уравнение с целью поддержания иерархии модели.

Существует несколько потенциальных проблем, связанных с предполагаемой нормальностью модели, неравной дисперсией ошибок при обработке или блокировании и взаимодействием между обработкой и блокированием; следовательно, необходимо проверить адекватность предполагаемой модели. В данном исследовании проверка адекватности конечных уточненных моделей осуществлялась путем применения такого статистического инструмента, как адекватная точность и нормальный график распределения вероятностей для остатков. «Адекватная точность» определяет соотношение сигнала и помех. Желательным является соотношение выше 4. Соотношения 37,040, 34,651, 57,652, и 46,720 говорят о том, что сигналы вполне адекватны. Эта модель может использоваться для передвижения в плановом пространстве. Помимо этого, подобран-

ная модель обычно оценивается при помощи коэффициента детерминации R^2 . Эта статистическая величина вызывает некоторые опасения, так как она всегда возрастает, когда в модель добавляются новые условия, даже если они не являются значимыми. Поэтому она обычно является более низкой для уточненной модели, чем для соответствующей ей полной модели. Для того чтобы преодолеть недостатки, связанные с применением R^2 , обычно используются уточненные коэффициенты R^2 . Следовательно, для получения более простой, но вместе с тем более точной модели из персональной модели были удалены условия, не являющиеся значимыми ($p > 0,05$). Хотя основной эффект X_3 не являлся значимым условием для моделей, соответствующих Y_1 , а X_1 не являлся значимым условием для моделей, соответствующих Y_3 , они были включены в оконча-

тельные уравнения с целью соблюдения иерархии моделей. Помимо этого, значения оказались внутри разумного диапазона, с прогнозируемым коэффициентом R^2 и в пределах приемлемого значения $R^2 \geq 0,80$, что означает, что полученные данные вполне соответствовали полиномиальным уравнениям второго порядка. Значения модели F указывали на то, что все четыре модели являются значимыми. Шанс того, что настолько большое значение F могло быть получено вследствие помех, равнялся 0,01%. Значения, полученные для коэффициента вариации (К.В.) в процентах (измеряют воспроизводимость модели), были менее 10% (от 4,12 до 9,22%).

Как можно видеть из табл. 3 и рис. 1, факторы оказывали очень разные эффекты на отклики. Концентрация муравьиной кислоты и скорость потока имели положительный эффект на отклики Y_2, Y_3, Y_4 , и отрицательный эффект – на отклик Y_1 . Концентрация ацетонитрила оказывала положительный эффект на отклики Y_1, Y_3, Y_4 , и отрицательный – на отклик

Y_2 . Для разрешения Y_1 (pelar-3-G и Del), разрешения Y_3 (Peo-3-G и Mal-3-G) условие X_2 производило наиболее значимый эффект на разделение. Эти разрешения были увеличены X_2 . Взаимодействие между муравьиной кислотой и ацетонитрилом увеличивало разрешения, в то время как взаимодействие между ацетонитрилом и скоростью потока уменьшало их. Почти квадратичные условия производили негативные эффекты. Скорость потока оказывала менее значительный эффект на отклики, чем два других фактора, возможно, из-за ограниченного рабочего диапазона.

На рис. 1, б изображен эффект от концентрации муравьиной кислоты и скорости потока в разрешении Peo и Mal при сохранении доли ацетонитрила 6,5%. Как можно увидеть, увеличение как концентрации муравьиной кислоты, так и скорости потока привело к постепенному увеличению разрешения. Это может быть объяснено тем, что антоцианы и антоцианидины являются стабильными

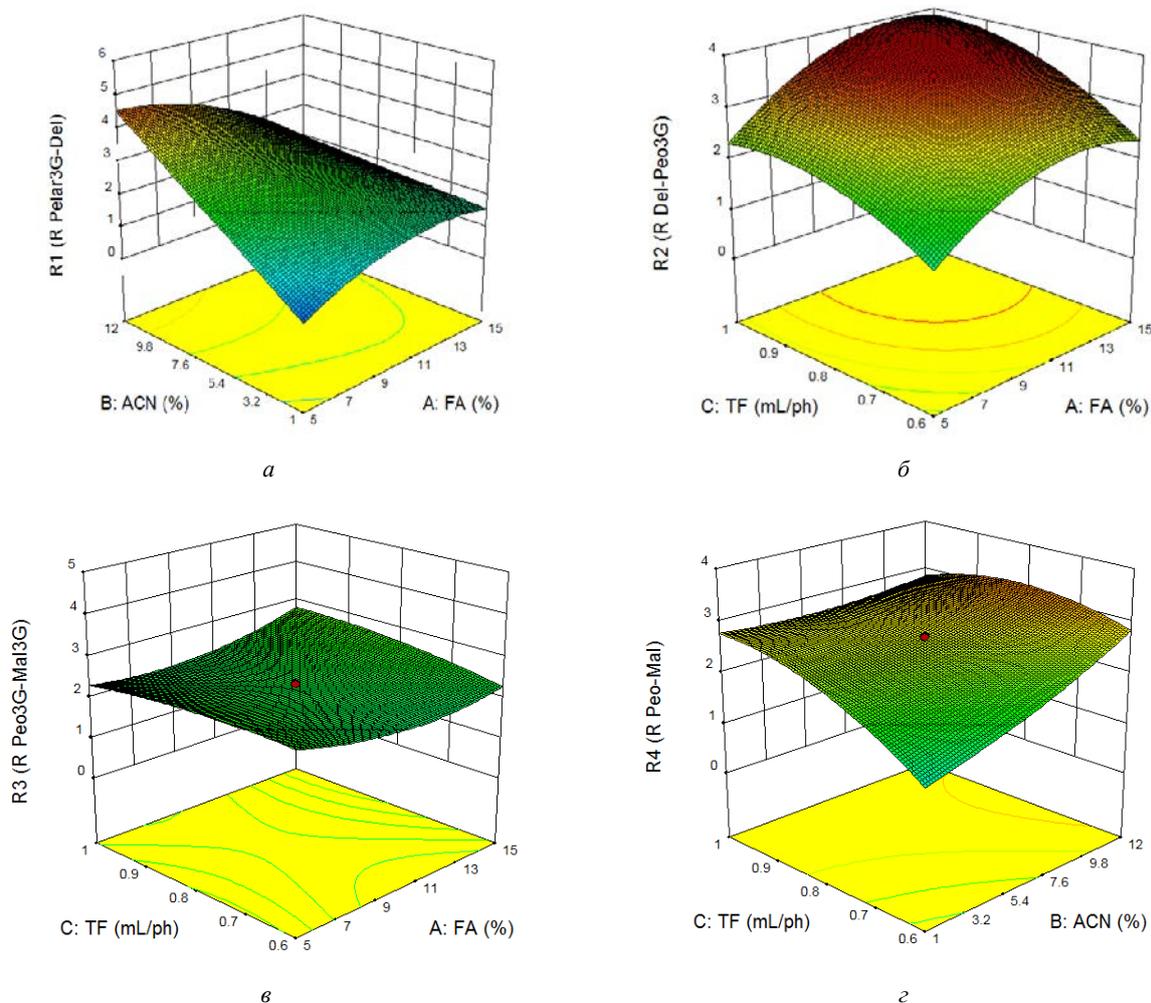


Рис. 1. Участки поверхностей отклика с отображением откликов: а – разрешение Pelar-3-G и Del как функция доли ацетонитрила и концентрации муравьиной кислоты; б – разрешение Del и Peo-3-G как функция скорости потока и концентрации муравьиной кислоты; в – разрешение Peo-3-G и Mal-3-G как функция скорости потока и концентрации муравьиной кислоты; г – разрешение Peo и Mal функция скорости потока и доли ацетонитрила

Настройки для оптимизации индивидуальных факторов и откликов с учетом многочисленных критериев

Фактор/ Отклик	Цель	Нижний предел	Верхний предел	Важность
X_1	В диапазоне	5	10	3
X_2	В диапазоне	1	12	3
X_3	Цель = 1	0,6	1	3
Y_1	Максимум	0	5,044	2
Y_2	Максимум	0	3,609	5
Y_3	Максимум	0	4,525	5
Y_4	Максимум	0	3,639	4

при $pH < 3$. Более высокая концентрация кислоты и более низкий уровень pH могут увеличить долю катиона флавилия, область пика и разрешение. Однако органические кислоты могут увеличить полярность мобильной фазы, что в результате приведет к меньшей мощности элюирования и, следовательно, к более длительному периоду удержания. Последующее сокращение периода удержания могло быть вызвано конкурирующим взаимодействием между молекулами муравьиной кислоты и полярными группами антоцианов для группы силанола на алкилированной силикатной поверхности при добавлении дополнительного объема органической кислоты.

При анализе простого отклика в плановом регионе определяются области, где процесс вероятнее всего даст желаемые результаты. Многие из проблем, связанных с методом поверхности отклика, приводят к тому, что анализировать приходится несколько откликов. Между тем одновременное рассмотрение многих откликов приводит к необходимости построить подходящую модель поверхности отклика для каждого отклика и определить такой набор рабочих условий, который в определенном смысле оптимизирует все отклики или, по крайней мере, сохраняет их в желаемом диапазоне. Настройки для оптимизации индивидуальных факторов и откликов с учетом многочисленных критериев приведены в табл. 4.

Применение этой стратегии в функции общей желательности позволило объединить цели, и полная желательность для оптимального решения была определена на уровне 0,748. С учетом вышеописанных условий и ограничений были получены следующие оптимальные расчетные параметры: концентрация муравьиной кислоты 10 %, доля ацетонитрила 10 % и скорость потока 0,80 мл/мин⁻¹.

Оптимизированные параметры ВЖХ были следующими: колонка C_{18} Sun Fire компании Waters (250 мм × 4,6 мм × 5 мкм), мобильная фаза FA 10 % и ацетонитрила с градиентом: начиная с 10 % рост доли ацетонитрила 10–12 % за 0–10 минут, ацетонитрил на уровне 12 % в период 8,01–10,0 минуты, ацетонитрил постоянно на уровне 19 % в период 10,01–21,0 минуты, постоянно на 10 % в период 21,01–25,0 минуты, постоянно на уровне 10,5 % для последующего анализа; скорость потока: 0,8 мл/мин⁻¹. На рис. 2 изображена хроматограмма мультиразделения антоцианов и антоцианидинов с высокими разрешениями.

Порядок элюирования был следующим: (1) Del-3-G, (2) Cyu-3-G, (3) Petu-3-G, (4) Pelar-3-G, (5) Del, (6) Peo-3-G, (7) Mal-3-G, (8) Cyu, (9) Petu, (10) Pelar, (11) Peo, (12) Mal.

Валидация метода. Калибровочная кривая антоцианов и антоцианидинов была установлена в диапазоне концентраций 0,2–10 мг/л с коэффициентом корреляции $> 0,9955$. Предел обнаружения определяли постепенным добавлением небольших количеств стандартного раствора в пустые образцы

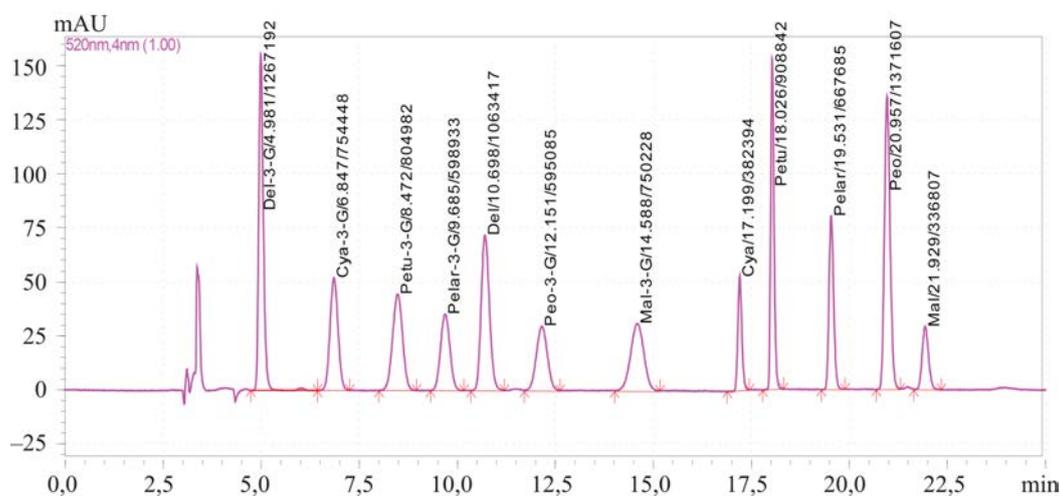


Рис. 2. Хроматограмма двенадцати антоцианов и антоцианидинов, полученная при оптимизированных условиях

Таблица 5

Содержание антоцианов в продаваемых продуктах

Образец	Содержание (мг/100 г)			
	Cya-3-G	Pelar-3-G	Peo-3-G	Mal-3-G
Слива				
Красный картофель	1,57	–	–	–
Темные бобы (кожура)	–	1,05	–	–
Красное яблоко (кожура)	18,67	–	8,28	19,30
Чеснок (кожура)	11,23	–	–	–
Баклажан (кожура)	8,4	–	–	–
Яблоко (кожура)	–	–	–	–
Красные бобы	27,17	–	–	–
Виноград (кожура)	1,76	7,40	–	–

до тех пор, пока сигнал не достигал 3. Результаты показали, что ВЖХ с применением матричного фотодиодного детектора обеспечивала достаточную чувствительность для определения антоцианов и антоцианидинов с пределом обнаружения 0,05–0,1 мг/кг. Точность оценивали при помощи шести повторов тестов на некоторых матрицах образцов. Относительное стандартное отклонение колебалось в пределах 1,91–6,45 %. Восстановление определяли путем добавления стандартных растворов в образцы сливы, сладкого картофеля при трех разных концентрациях. Тесты выполнялись в сериях по три повтора на каждую добавленную концентрацию. Были достигнуты уровни восстановления чистого образца в пределах между 85,4 и 109,6 %. Метод удовлетворял требованиям к восстановлению концентрации соответствующего аналита, установленным Ассоциацией химиков-аналитиков (АОАС).

Анализ продуктов, продаваемых на рынке. Образцы были случайным образом приобретены на рынках и в супермаркетах г. Ханой, Вьетнам. После гомогенизации образцы были проанализированы в соответствии с вышеописанной процедурой.

После экстракции некоторые антоцианы трансформировались в антоцианидины. Содержание антоцианидинов до и после гидролиза некоторых фруктов приведено в табл. 5 и показано на рис. 3.

Соответственно, содержание антоцианидинов было значительно выше, чем содержание антоциана-3-глюкозида, но в образцах были и другие типы антоцианов, исключая антоцианы-3-глюкозид. Среди них во фруктах и овощах наиболее часто встречался цианидин-3-глюкозид, другие же антоцианы были обнаружены в меньших количествах. Помимо этого, цианидин был и самым распространенным

антоцианидином, который обнаруживался почти во всех образцах; за ним следовал дельфинидин.

В кожуре темных бобов содержалось наиболее разнообразное количество антоцианидинов, включая шесть наиболее распространенных; также наиболее высоким было их общее содержание, которое превышало 600 мг в 100 г образца. Содержание антоцианидинов также было высоким в кожуре винограда, более 450 мг на 100 г, основным из них был мальвидин. В образцах сливы, кожуры красного яблока, кожуры яблока и чеснока был обнаружен только цианидин. В красном картофеле и баклажанах были обнаружены только пеларгонидин и дельфинидин соответственно.

Выводы. Основной целью данного исследования было обнаружение оптимальных условий ВЖХ для одновременного разделения 12 антоцианов и антоцианидинов посредством серии экспериментов, проведенных согласно определенной процедуре. Доказано, что математические модели, разработанные для соотношения разрешений и состава мобильной фазы, являются эффективной стратегией для оптимизации хроматографического метода. В рамках моделей обнаружено значительное совпадение между прогнозируемыми и наблюдаемыми данными, это означает, что данный метод подходит для анализа соединений. Метод позволяет одновременно определять антоцианы и антоцианидины в образцах овощей и фруктов за короткий период времени с высокой селективностью и чувствительностью. Процедура проста в применении и не требует значительных затрат, ее стоимость вполне разумна.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

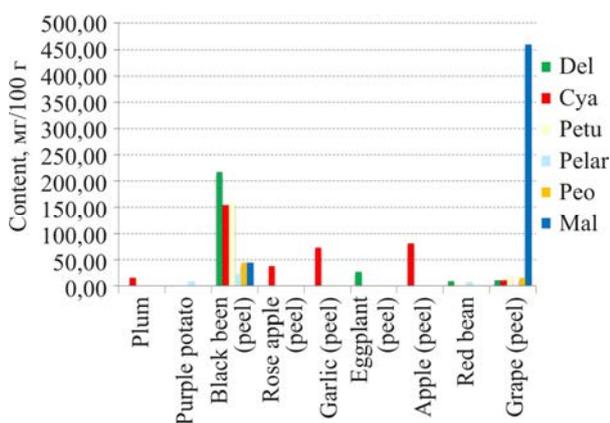


Рис. 3. Содержание антоцианидинов в продаваемых продуктах

Список литературы

1. Bordonaba J.G., Crespo P., Terry L.A. A new acetonitrile-free mobile phase for HPLC-DAD determination of individual anthocyanins in blackcurrant and strawberry fruits: A comparison and validation study // Food Chemistry. – 2011. – № 129. – P. 1265–1273. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.09.114
2. Deineka V.I., Deineka L.A., Saenko I.I. Regularities of Anthocyanins Retention in RP HPLC for «Water–Acetonitrile–Phosphoric Acid Mobile» Phases // Journal of Analytical Methods in Chemistry. – 2015. – Vol. 1. – P. 6. DOI: 10.1155/2015/732918

3. Chemical studies of anthocyanins: A review / A. Castañeda-Ovando, L. Pacheco-Hernández, E. Paez, J.A. Rodríguez, C.A. Galan-Vidal // *Food Chemistry*. – 2009. – № 113. – P. 859–871. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.09.001
4. Separation of some anthocyanidins, anthocyanins, proanthocyanidins and related substances by reversed phase high performance liquid chromatography / K.V. Castele [et al.] // *Journal of chromatography*. – 1983. – № 259. – P. 291–300.
5. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands / M.G. Hertog, P.C. Hollman, M.B. Katan, D. Kromhout // *Nutr. Cancer*. – 1993. – № 20. – P. 21–29. DOI: 10.1080/01635589309514267
6. Catherine A.R., Nicholas J.M., George P. Structure-antioxidants activity relationships of flavonoids and phenolic acids // *Free Radical Biology & Medicine*. – 1996. – № 20. – P. 933–956. DOI: 10.1016/0891-5849(95)02227-9
7. Lee J., Wrolstad R.E., Durst R. AOAC Official Method 2005.02 Total Monomeric Anthocyanin Pigment Content of Fruit Juices, Beverages, Natural Colorants, and Wines pH Differential Method // *Official Methods of Analysis of AOAC International*. – 2005. – Chapter 37. – P. 37–39.
8. Evaluation of processing effects on anthocyanin content and colour modifications of blueberry (*Vaccinium* spp.) extracts: Comparison between HPLC-DAD and CIELAB analyses / S. Cesa, S. Carradori, G. Bellagamba, M. Locatelli, M. Antonietta Casadei, A. Masci, P. Paolicelli // *Food Chemistry*. – 2017. – № 232. – P. 114–123. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.03.153
9. Fibigr J., Satínský D., Solich P. A UHPLC method for the rapid separation and quantification of anthocyanins in acai berry and dry blueberry extracts // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2017. – № 143. – P. 204–213. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.05.045
10. Development and validation of a liquid chromatography method for anthocyanins in strawberry (*Fragaria* spp.) and complementary studies on stability, kinetics and antioxidant power / G.A.B. Canuto, D.R. Oliveira, L.S.M. Da Conceição, J.P.S. Farah, M.F.M. Tavare // *Food Chemistry*. – 2016. – № 192. – P. 566–574. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.06.095
11. Polyphenols, anthocyanins, and flavonoids contents and the antioxidant capacity of various cultivars of highbush and half-high blueberries / D. Li, B. Li, Y. Ma, X. Sun, Y. Lin, X. Meng // *Journal of Food Composition and Analysis*. – 2017. – № 62. – P. 84–93. DOI: 10.1016/j.jfca.2017.03.006
12. Extraction, separation and identification of anthocyanins from red wine by-product and their biological activities / E.D. Trikas, M. Melidou, R.M. Papi, G.A. Zachariadis, D.A. Kyriakidis // *Journal of functional food*. – 2016. – № 25. – P. 548–558.
13. Identification of anthocyanins in muscadine grapes with HPLC-ESI-MS / Zh. Huang, B. Wang, P. Williams, R.D. Pace // *Food Science and Technology*. – 2009. – № 42. – P. 819–824. DOI: 10.1016/j.lwt.2008.11.005
14. Anthocyanin profiles in south Patagonian wild berries by HPLC-DAD-ESI-MS/MS / A. Ruiz, I. Hermosin-Gutiérrez, C. Vergara, D. Von Baer, M. Zapata, A. Hirschfeld, L. Obando, C. Mardones // *Food Research International*. – 2013. – № 51. – P. 706–713. DOI: 10.1016/j.foodres.2013.01.043
15. Bridle P., Garcia-Viguera C., Tomas-Barberan F.A. Analysis of Anthocyanins by Capillary Zone Electrophoresis // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. – 1996. – Vol. 19, № 4. – P. 537–545. DOI: 10.1080/10826079608005518
16. CZE separation of strawberry anthocyanins with axitic buffer and comparison with HPLC / M.F. Caboni, P. Comandini, B. Giampaolo, A. Cardinali, L. Cerretani // *Journal of separation of science*. – 2008. – № 31. – P. 3257–3264. DOI: 10.1002/jssc.200800199
17. Rapid method for determination of anthocyanin glucosides and free delphinidin in grapes using u-HPLC / Y. Shim, S. Kim, D. Seo, H. Park, J. Ha // *Journal of Chromatographic Science*. – 2014. – № 52. – P. 629–635. DOI: 10.1093/chromsci/bmt091
18. Gao L., Mazza G. Rapid Method for Complete Chemical Characterization of Simple and Acylated Anthocyanins by High-Performance Liquid Chromatography and Capillary Gas-Liquid Chromatography // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – № 42. – P. 118–125. DOI: 10.1021/jf00037a020
19. Optimisation of aqueous two-phase extraction of anthocyanins from purple sweet potatoes by response surface methodology / X. Liu, T. Mu, H. Sun, M. Zhang, J. Chen // *Food Chemistry*. – 2013. – № 141. – P. 3034–3041. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.05.119
20. Nyman N.A., Kumpulainen J.T. Determination of anthocyanidins in berries and red wine by high-performance liquid chromatography // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2001. – № 49. – P. 4183–4187. DOI: 10.1021/jf010572i
21. Deividas B., Ivanauskas L., Dirse V. Study of diversity of anthocyanin composition in bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) fruits // *Meditsina (Kaunas, Lithuania)*. – 2007. – Vol. 43, № 12. – P. 971–977.
22. Welch C., Wu Q., Simon J. Recent Advances in Anthocyanin Analysis and Characterization // *Current Analytical Chemistry*. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 75–101. DOI: 10.2174/157341108784587795
23. Zhang Zh., Kou X., Fugal K. Comparison of HPLC Methods for Determination of Anthocyanins and Anthocyanidins in Bilberry Extracts // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2004. – № 52. – P. 688–691. DOI: 10.1021/jf034596w

Мультиразделение антоцианов и антоцианидинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с одновременным применением метода поверхности отклика / Ву Ту Транг, Ли Хоанг Дук, Нгаен Хай Ту, Ли Ту Хонг Хао, Нгаен Сюан Чанг // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 118–127. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.14

MULTISEPARATION OF ANTHOCYANINS AND ANTHOCYANIDINS BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY COMBINED WITH RESPONSE SURFACE METHODOLOGY

Vu Thi Trang^{1,2}, Le Hoang Duc², Nguyen Hoai Thu², Le Thi Hong Hao^{1,2}, Nguyen Xuan Trung²

¹National Institute for Food Control, 65 Pham Than Duat, Hanoi, Vietnam

²VNU University of Science, Vietnam National University-Hanoi, 19 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

A method has been developed for the separation of anthocyanins and anthocyanidins with high performance liquid chromatography (HPLC). Experimental designs were applied for multivariate optimization of the HPLC experimental conditions with using response surface methodology (RSM). Three independent factors, namely formic acid concentration, initial ratio of acetonitrile in gradient program and flow rate, were used to design mathematical models. The responses were resolutions of four peak couples which were the most difficult to separate including: pelargonidin-3-glucoside and delphinidin, delphinidin and peonidin-3-glucoside, peonidin-3-glucoside and malvidin-3-glucoside, peonidin and malvidin. Variance analysis proved a chosen model was highly fit and the RSM method yielded good results in improving separation of anthocyanins and anthocyanidins. The optimized HPLC parameters were as follows: C18 column (250 mm × 4.6 mm × 5 μm), mobile phase is FA 10% and ACN used as a gradient; flow rate 0.8 mL.min⁻¹. Using these optimum conditions, separation of compounds with good resolutions and a run time of less than 30 min were archived. The results for method validation satisfied the requirement of AOAC, linearity range from 0.2–10 ppm with R² ≥ 0.9955, LOD from 0.05–0.1 mg/kg, RSD from 4.79–6.45% and the recovery is from 85.4–109.6%. The method was applied to determine anthocyanins and anthocyanidins in some fruits and vegetables samples with the content of anthocyanidins being from 5.74–218.27 mg/100g. Anthocyanins primarily concentrate in peel of fruits and vegetables, black bean peel contains most anthocyanins.

Key words: anthocyanin, anthocyanidin, response surface methodology (RSM), HPLC, antioxidant, chromatography.

References

1. Bordonaba J.G., Crespo P., Terry L.A. A new acetonitrile-free mobile phase for HPLC-DAD determination of individual anthocyanins in blackcurrant and strawberry fruits: A comparison and validation study. *Food Chemistry*, 2011, no. 129, pp. 1265–1273. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.09.114
2. Deineka V.I., Deineka L.A., Saenko I.I. Regularities of Anthocyanins Retention in RP HPLC for «Water–Acetonitrile–Phosphoric Acid Mobile» Phases. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2015, vol. 1, pp. 6. DOI: 10.1155/2015/732918
3. Castañeda-Ovando A., Pacheco-Hernández L., Paez E., Rodríguez J.A., Galan-Vidal C.A. Chemical studies of anthocyanins: A review. *Food Chemistry*, 2009, vol. 113, pp. 859–871. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.09.001
4. Castele K.V. [et al.]. Separation of some anthocyanidins, anthocyanins, proanthocyanidins and related substances by reversed phase high performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*, 1983, vol. 259, pp. 291–300.
5. Hertog M.G., Hollman P.C., Katan M.B., Kromhout D. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutr. Cancer*, 1993, no. 20, pp. 21–29. DOI: 10.1080/01635589309514267
6. Catherine A.R., Nicholas J.M., George P. Structure-antioxidants activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology & Medicine*, 1996, no. 20, pp. 933–956. DOI: 10.1016/0891-5849(95)02227-9
7. Lee J., Wrolstad R.E., Durst R. AOAC Official Method 2005.02 Total Monomeric Anthocyanin Pigment Content of Fruit Juices, Beverages, Natural Colorants, and Wines pH Differential Method. Official Methods of Analysis of AOAC International, 2005, chapter 37, pp. 37–39.
8. Cesa S., Carradori S., Bellagamba G., Locatelli M., Antonietta Casadei M., Masci A., Paolicelli P. Evaluation of processing effects on anthocyanin content and colour modifications of blueberry (*Vaccinium* spp.) extracts: Comparison between HPLC-DAD and CIELAB analyses. *Food Chemistry*, 2017, no. 232, pp. 114–123. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.03.153

© Vu Thi Trang, Le Hoang Duc, Nguyen Hoai Thu, Le Thi Hong Hao, Nguyen Xuan Trung, 2019

Vu Thi Trang – PhD., candidate, head of Laboratory of Food Quality and Food Additives (e-mail: trang2103@gmail.com; tel.: +84916149106).

Le Hoang Duc – Student (e-mail: duclhd2909@gmail.com; tel.: +84973552366).

Nguyen Hoai Thu – Student (e-mail: nguyenhoaitu2596@gmail.com; tel.: +84359673139).

Le Thi Hong Hao – PhD., general director (e-mail: lethihonghao@yahoo.com; tel.: +84904248167).

Nguyen Xuan Trung – PhD., lecturer (e-mail: trungnx2004@gmail.com; tel.: +84904303513).

9. Fibigr J., Satínský D., Solich P. A UHPLC method for the rapid separation and quantification of anthocyanins in acai berry and dry blueberry extracts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2017, no. 143, pp. 204–213. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.05.045
10. Canuto G.A.B., Oliveira D.R., Da Conceição L.S.M., Farah J.P.S., M.F.M. Tavaré. Development and validation of a liquid chromatography method for anthocyanins in strawberry (*Fragaria* spp.) and complementary studies on stability, kinetics and antioxidant power. *Food Chemistry*, 2016, no. 192, pp. 566–574. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.06.095
11. Li D., Li B., Ma Y., Sun X., Lin Y., Meng X. Polyphenols, anthocyanins, and flavonoids contents and the antioxidant capacity of various cultivars of highbush and half-high blueberries. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2017, no. 62, pp. 84–93. DOI: 10.1016/j.jfca.2017.03.006
12. Trikas E.D., Melidou M., Papi R.M., Zachariadis G.A., Kyriakidis D.A. Extraction, separation and identification of anthocyanins from red wine by-product and their biological activities. *Journal of functional food*, 2016, no. 25, pp. 548–558.
13. Huang Zh., Wang B., Williams P., Pace R.D. Identification of anthocyanins in muscadine grapes with HPLC-ESI-MS. *Food Science and Technology*, 2009, no. 42, pp. 819–824. DOI: 10.1016/j.lwt.2008.11.005
14. Ruiz A., Hermosín-Gutiérrez I., Vergara C., Von Baer D., Zapata M., Hirschfeld A., Obando L., Mardones C. Anthocyanin profiles in south Patagonian wild berries by HPLC-DAD-ESI-MS/MS. *Food Research International*, 2013, no. 51, pp. 706–713. DOI: 10.1016/j.foodres.2013.01.043
15. Bridle P., Garcia-Viguera C., Tomas-Barberan F.A. Analysis of Anthocyanins by Capillary Zone Electrophoresis. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 1996, vol. 19, no. 4, pp. 537–545. DOI: 10.1080/10826079608005518
16. Caboni M.F., Comandini P., Giampaolo B., Cardinali A., Cerretani L. CZE separation of strawberry anthocyanins with axitic buffer and comparison with HPLC. *Journal of separation of science*, 2008, no. 31, pp. 3257–3264. DOI: 10.1002/jssc.200800199
17. Shim Y., Kim S., Seo D., Park H., Ha J. Rapid method for determination of anthocyanin glucosides and free delphinidin in grapes using u-HPLC. *Journal of Chromatographic Science*, 2014, no. 52, pp. 629–635. DOI: 10.1093/chromsci/bmt091
18. Gao L., Mazza G. Rapid Method for Complete Chemical Characterization of Simple and Acylated Anthocyanins by High-Performance Liquid Chromatography and Capillary Gas-Liquid Chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, no. 42, pp. 118–125. DOI: 10.1021/jf00037a020
19. Liu X., Mu T., Sun H., Zhang M., Chen J. Optimisation of aqueous two-phase extraction of anthocyanins from purple sweet potatoes by response surface methodology. *Food Chemistry*, 2013, no. 141, pp. 3034–3041. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.05.119
20. Nyman N.A., Kumpulainen J.T. Determination of anthocyanidins in berries and red wine by high-performance liquid chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, no. 49, pp. 4183–4187. DOI: 10.1021/jf010572i
21. Deividas B., Ivanauskas L., Dirse V. Study of diversity of anthocyanin composition in bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) fruits. *Meditsina (Kaunas, Lithuania)*, 2007, vol. 43 no. 12, pp. 971–977.
22. Welch C., Wu Q., Simon J. Recent Advances in Anthocyanin Analysis and Characterization. *Current Analytical Chemistry*, 2008, vol. 4, no. 2, pp. 75–101. DOI: 10.2174/157341108784587795
23. Zhang Zh., Kou X., Fugal K. Comparison of HPLC Methods for Determination of Anthocyanins and Anthocyanidins in Bilberry Extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004, no. 52, pp. 688–691. DOI: 10.1021/jf034596w

Vu Thi Trang, Le Hoang Duc, Nguyen Hoai Thu, Le Thi Hong Hao, Nguyen Xuan Trung. Multiseparation of anthocyanins and anthocyanidins by high performance liquid chromatography combined with response surface methodology. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 118–127. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.14.eng

Получена: 27.05.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.15

Читать
онлайн



КАРДИОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОН-3-АЛЬДЕГИДА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННОГО ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

А.В. Воронков¹, Д.И. Поздняков¹, В.М. Руковицина¹, Э.Т. Оганесян¹, М.П. Воронкова²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

²Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Инфаркт миокарда по-прежнему остается одной из ведущих причин смертности населения. Наличие большого количества факторов риска тягощает данное состояние и, несомненно, требует коррекции. Экспериментально оценены кардиотропные свойства четырех производных хромон-3-альдегида (шифрами ХЗАФ, ХЗАФОК, ХЗАНО₂ и ХЗАНО₂ОК) как средства минимизации риска развития острого инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией. Исследование выполнено на 70 крысах-самцах линии Вистар (половозрелые, массой 220–240 грамм), разделенных на семь равных экспериментальных групп по 10 особей в каждой. Первая группа крыс – ложнооперированные животные. У оставшихся 60 крыс моделировали атерогенез путем перорального введения 3%-ного раствора холестерина в подсолнечном масле ежедневно на протяжении 14 дней и острый инфаркт миокарда путем лигирования шелковой нитью левой нисходящей коронарной артерии. По истечении 24 часов осуществляли электрокардиографию с оценкой изменения величины интервала QT, амплитуды зубцов Р, R и Т. Также определяли размеры зоны некроза и очага ишемического повреждения в миокарде, используя метод двойной окраски синим Эванса и тетразолия хлоридом. Установлено, что соединения под шифрами ХЗАНО₂, ХЗАНО₂ОК, ХЗАФ и ХЗАФОК обладают гипохолестеринемическим и кардиотропным действием, выражаемом в нормализации электрофизиологических свойств и уменьшении величины зоны ишемии/некроза сердечной мышцы в условиях инфаркта миокарда. При этом объекты под шифрами ХЗАНО₂ОК и ХЗАФОК превосходят по величине фармакологической активности соединения ХЗАНО₂ и ХЗАФ, а вещество ХЗАНО₂ОК сопоставимо по активности с препаратом сравнения – мельдонием. В целом соединения можно рассматривать как средства для минимизации риска развития острого инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, инфаркт миокарда, смертность населения, факторы риска, ишемия, некроз, производные хромона, мельдоний, кардиомиоциты.

Несмотря на достигнутые успехи современной кардиологии, уровень смертности от инфаркта миокарда и его осложнений имеет тенденцию к увеличению. Согласно прогностическим выкладкам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г.

ожидается увеличение количества случаев летального исхода от инфаркта миокарда с 17 до 25 млн случаев ежегодно [1, 2]. Известно, что под инфарктом миокарда понимается процесс гибели кардиомиоцитов в результате недостаточного обеспечения ки-

© Воронков А.В., Поздняков Д.И., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т., Воронкова М.П., 2019

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: prohor.77@mail.ru; тел.: 8 (879) 332-92-66; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-6223>).

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармакологических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru; тел.: 8 (918) 756-08-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-7855>).

Руковицина Виктория Михайловна – аспирант кафедры органической химии (e-mail: rukovitsina.vika@mail.ru; тел.: 8 (918) 750-85-45; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4104-9217>).

Оганесян Эдуард Тоникович – доктор фармакологических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии (e-mail: edwardow@mail.ru; тел.: 8 (928) 911-43-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-9382>).

Воронкова Мария Павловна – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики (e-mail: mpvoronkova@mail.ru; тел.: 8 (8442) 942-423; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-3725>).

слородом сердечной мышцы – ишемии миокарда [3], при этом деструкция клеток миокарда наступает более чем через 6 часов с момента развития ишемии [4]. Развитию инфаркта миокарда способствует ряд факторов риска, основными из которых являются: гиперлипидемия и атеросклероз, гипергликемия, курение, артериальная гипертензия, алкоголизм [5]. Кроме того, важную роль в развитии инфаркта миокарда играют эндотелиальная дисфункция, воспалительный процесс в сосудистой стенке, цитокиновый каскад, реакции апоптоза [6], представляя собой иницилирующие механизмы повреждения.

Существующие на настоящий момент стратегии терапии инфаркта миокарда представляют собой совокупность фармакотерапевтических, инструментальных методов и «стент-технологий» [7], которые являются достаточно эффективными. Их применение способствует снижению летальности в острой фазе инфаркта миокарда [8]. Однако сопряженные с инфарктом миокарда осложнения (механические, аритмические, ишемические и воспалительные), напротив, способствуют увеличению уровня смертности пациентов, что несет существенные риски здоровью населения [9]. В связи с этим профилактику развития инфаркта миокарда и устранение факторов риска можно считать одной из основных задач современной медицины. Одной из фармакотерапевтических групп, оказывающих благоприятное влияние на функцию миокарда и предназначенных преимущественно для профилактического использования, являются кардиопротекторы, классифицируемые на средства прямого и непрямого типа действия [10]. Наиболее перспективными являются кардиопротекторы прямого действия – миокардиальные цитопротекторы, механизм действия которых непосредственно связан с восстановлением функции и стабилизации клеточных мембран, в том числе мембран митохондрий и лизосом [11]. Для непрямых кардиопротекторов данный эффект является плейотропным. В настоящее время насчитывается более 2000 молекул, потенциально обладающих кардиопротекторной активностью, но в клиническую практику введено значительно меньшее количество соединений, что предполагает актуальность целенаправленного поиска кардиотропных средств с мультитаргетным механизмом действия, направленным на стабилизацию работы миокарда и устранение факторов риска [12].

Цель исследования – оценить в эксперименте кардиотропные свойства производных хромон-3-альдегида как средства минимизации риска развития острого инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 70 крысах-самцах линии Вистар (половозрелые, массой 220–240 грамм), разделенных на семь равных экспериментальных групп по 10 особей в каждой. Первая группа крыс – ложнооперированные животные (ЛО). У оставшихся 60 крыс модели-

ровали атерогенез путем перорального введения 3%-ного раствора холестерина (Panheas, Испания) в подсолнечном масле ежедневно на протяжении 14 дней [13]. При этом вторая группа крыс являлась группой негативного контроля (НК), не получавшей фармакологической поддержки. Третьей группе животных вводили препарат сравнения мельдоний (милдронат, Grindex (Латвия)) в дозе 90 мг/кг [14]. Четвертая, пятая, шестая и седьмая группы животных получали новые производные хромон-3-альдегида под шифрами Х3АФ, Х3АФОК, Х3АНО₂ и Х3АНО₂ОК соответственно в дозе 20 мг/кг. Изучаемые соединения и препарат сравнения вводились *per os* ежедневно на протяжении 14 дней параллельно с введением холестерина (процедуры введения были разделены двухчасовым интервалом), НК-группа животных получала 0,9%-ный раствор натрия хлорида в эквивалентном количестве. По истечении указанного времени у крыс, за исключением ЛО-группы животных (к данной группе крыс применялись все последовательные манипуляции, что и к оставшимся группам животных, за исключением перевязки коронарной артерии), в условиях хлоралгидратной (350 мг/кг) анестезии воспроизводили острый инфаркт миокарда (ОИМ) путем лигирования шелковой нитью левой нисходящей коронарной артерии [14].

По истечении 24 часов осуществляли электрокардиографию (ЭКГ) – мониторинг экспериментальных животных во II стандартном отведении с применением системы электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В» («Нейрософт», Россия) с оценкой изменения величины интервала QT, амплитуды зубцов Р, R и Т. Также определяли размеры зоны некроза и очага ишемического повреждения в миокарде, используя метод двойной окраски синим Эванса и тетразолия хлоридом (рис. 1) [15].



Рис. 1. Двойная окраска миокарда синим Эванса и тетразолия хлоридом, полученная в ходе исследования

Влияние изучаемых соединений и препарата сравнения на изменение липидного и липопротеинового профиля крови в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии

Группа	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
ЛО	2,34 ± 0,1	1,38 ± 0,067	0,92 ± 0,033	0,57 ± 0,016
НК	3,61 ± 0,126#	2,57 ± 0,177#	0,64 ± 0,029#	0,77 ± 0,014#
Мельдоний	2,47 ± 0,126*	1,73 ± 0,082*	0,87 ± 0,018*	0,60 ± 0,027*
Х3АНО ₂	2,89 ± 0,03*	2,11 ± 0,054*	0,73 ± 0,025*	0,64 ± 0,013*
Х3АНО ₂ ОК	2,37 ± 0,054*	1,81 ± 0,026*	0,79 ± 0,022*	0,61 ± 0,006*
Х3АФ	2,51 ± 0,032*	2,35 ± 0,047	0,77 ± 0,025*	0,64 ± 0,011*
Х3АФОК	3,0 ± 0,051*	2,08 ± 0,075*	0,72 ± 0,032*	0,67 ± 0,006*

Примечание: # – статистически значимо относительно ЛО-группы животных ($p < 0,05$); * – статистически значимо относительно НК-группы животных ($p < 0,05$).

С целью изучения возможного положительного влияния исследуемых соединений на состояние липидного и липопротеинового профиля крови проводили оценку (после воспроизведения ОИМ) изменения концентрации общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (холестерин ЛПНП, ХЛПНП), липопротеинов высокой плотности (холестерин ЛПВП, ХЛПВП) и триглицеридов (ТГ) сыворотки крови экспериментальных животных (в работе использовались стандартные наборы реактивов «Ольвекс Диагностикум»). Протокол подготовки и ход анализа соответствовали инструкции, прилагаемой к каждому набору.

Результаты эксперимента статистически обрабатывали в программе Statistica 6.0 (StatSoft, США). Статистически значимые различия между группами средних определяли методом «ANOVA» с пост-тестом Ньюмена – Кейсла при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценивая состояние липидного и липопротеинового состава крови, установлено, что 14-дневное введение 3%-ного раствора холестерина в подсолнечном масле способствует увеличению концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и ТГ (табл. 1) у группы НК по сравнению с ЛО-группой животных на 54,3 ($p < 0,05$), 86,2 ($p < 0,05$) и 35,1 % ($p < 0,05$) соответственно, а также снижению содержания ХЛПВП на 43,8 % ($p < 0,05$).

Применение мельдония в условиях экспериментально воспроизведенного атерогенеза способствовало восстановлению липидного обмена (см. табл. 1), что выражалось в снижении концентрации ОХ, ХЛПНП и ТГ плазмы крови у крыс, получавших мельдоний, по отношению к НК-группе животных на 46,2 ($p < 0,05$), 48,6 ($p < 0,05$) и 28,3 % ($p < 0,05$) соответственно, а также в повышении содержания ХЛПВП на 35,9 % ($p < 0,05$).

Анализируя данные, полученные при оценке влияния исследуемых соединений на липидно-липопротеиновый профиль крови, установлено, что введение соединений под шифрами Х3АНО₂ и Х3АФОК оказывает практически равноценное влия-

ние на изменение изучаемых показателей (см. табл. 1). Так, концентрация ОХ снизилась (относительно НК-группы крыс) при применении соединений Х3АНО₂ и Х3АФОК на 24,9 ($p < 0,05$) и 20,3 % ($p < 0,05$) соответственно, содержание ХЛПНП также уменьшилось (на 21,8 ($p < 0,05$) и 23,6 % ($p < 0,05$) соответственно), концентрация ТГ снизилась на 20,3 ($p < 0,05$) и 15,0 % соответственно. Концентрация ХЛПВП при введении соединений Х3АНО₂ и Х3АФОК, напротив, увеличилась по сравнению с НК-группой крыс на 14,0 ($p < 0,05$) и 12,5 % ($p < 0,05$) соответственно.

Применение соединения Х3АФ способствовало уменьшению, по сравнению с НК-группой животных, содержания ОХ и ТГ в плазме крови крыс на 43,8 ($p < 0,05$) и 20,3 % ($p < 0,05$) соответственно. Плазменная концентрация ХЛПВП при применении данного соединения, напротив, увеличилась (по отношению к НК-группе крыс) на 20,4 % ($p < 0,05$). На фоне введения соединения Х3АНО₂ОК у крыс отмечено снижение концентрации ОХ, ХЛПНП и ТГ, а также увеличение содержания ХЛПВП в плазме крови на 52,3 ($p < 0,05$), 42,0 ($p < 0,05$), 26,2 ($p < 0,05$) и 23,4 % ($p < 0,05$) соответственно.

Оценивая изменение биоэлектрических параметров работы сердца (табл. 2) в условиях острого инфаркта миокарда, установлено, что у крыс группы НК относительно ложнооперированных животных наблюдалось увеличение амплитуды зубцов Р и Т, удлинение интервала QT в 3 ($p < 0,05$), 6 ($p < 0,05$) раза и на 87,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, у НК-группы крыс отмечено снижение амплитуды зубца R в 3,3 ($p < 0,05$) раза по сравнению с ЛО-группой животных, что согласуется с литературными источниками [16]. Профилактическое введение мельдония привело к положительной динамике изменений электрофизиологии сердечной мышцы крыс в условиях инфаркта миокарда, что выражалось в уменьшении амплитуды зубца Р и продолжительности интервала QT относительно данных НК-группы животных в два раза ($p < 0,05$) и 68,7 % ($p < 0,05$) соответственно, а также увеличении амплитуды зубца R в 3,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение биоэлектрических параметров работы сердца в условиях ОИМ на фоне экспериментальной гиперхолестеринемии

Группа	P, мВ	R, мВ	T, мВ	QT, мс
ЛО	0,02 ± 0,004	0,2 ± 0,027	0,04 ± 0,01	81,11 ± 6,127
НК	0,06 ± 0,004#	0,06 ± 0,017#	0,24 ± 0,027#	152,36 ± 3,269#
Мельдоний	0,03 ± 0,005	0,19 ± 0,013*	0,2 ± 0,007	90,33 ± 4,235*
X3ANO ₂	0,04 ± 0,002	0,11 ± 0,011*	0,2 ± 0,015	110,04 ± 2,783*
X3ANO ₂ OK	0,04 ± 0,004	0,16 ± 0,01*	0,18 ± 0,009*	66,85 ± 2,459*
X3AF	0,02 ± 0,002	0,14 ± 0,005*	0,21 ± 0,009	139,12 ± 3,297
X3AFOK	0,03 ± 0,004	0,19 ± 0,013*	0,23 ± 0,022	100,5 ± 1,269*

Примечание: # – статистически значимо относительно ЛО-группы животных ($p < 0,05$); * – статистически значимо относительно НК-группы животных ($p < 0,05$).

На фоне введения изучаемых соединений X3ANO₂, X3ANO₂OK, X3AF, X3AFOK у крыс группы НК отмечено увеличение амплитуды зубца R на 83,3 ($p < 0,05$); 166,7 ($p < 0,05$); 133,3 и 216,7% ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, величина интервала QT уменьшилась по отношению к данным НК-группы при введении соединений X3ANO₂, X3ANO₂OK и X3AFOK на 38,5 ($p < 0,05$); 127,9 ($p < 0,05$) и 51,6% ($p < 0,05$) соответственно. Амплитуда зубца T на фоне применения соединения X3ANO₂OK уменьшилась на 33,3% ($p < 0,05$) по отношению к НК группе крыс.

Анализируя данные, полученные при оценке изменения величины зоны ишемии/некроза миокарда, установлено, что применение мельдония способствовало уменьшению размеров как участка ишемии, так и некротического очага по отношению к группе НК на 59,9 ($p < 0,05$) и 52,7% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

На фоне применения соединений X3ANO₂, X3ANO₂OK, X3AF и X3AFOK величина зоны ишемического повреждения миокарда уменьшилась относительно таковой в НК-группе животных на 63,7 ($p < 0,05$); 82,0 ($p < 0,05$); 48,8 ($p < 0,05$) и 59,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Размер некротического очага по отношению к группе НК статистически значимо снизился при введении соединений X3ANO₂OK и X3AFOK – на 37,7 ($p < 0,05$) и 32,3% ($p < 0,05$) соответственно.

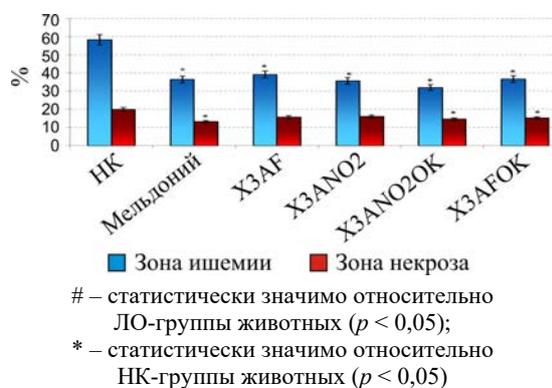


Рис. 2. Изменение величины зоны ишемии/некроза сердечной мышцы в условиях коррекции инфаркта миокарда, отягощенного гиперхолестеринемией, изучаемыми соединениями и мельдонием

Подобное кардиотропное действие производных хромон-3-альдегида может объясняться наличием у данной группы соединений антицитоклиновых свойств. Известно, что производным хромона присуща способность подавлять образование фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [17]. ФНО- α является активатором внешнего пути апоптоза, что в условиях инфаркта миокарда способствует увеличению некротического очага и, как результат, ухудшается систолическая функция левого желудочка [18]. Кроме того повышение концентрации ФНО- α способствует развитию воспалительного каскада и фиброза миокарда, что неблагоприятно отражается на течении заболевания [19]. Положительное влияние исследуемых производных хромона на липидный обмен может быть связано с регулирующей способностью данных соединений в отношении белков-сиртуинов [20], играющих значительную роль в реакциях метаболизма липопротеинов, жирных кислот и глюкозы [21, 22].

Выводы. Проведенное исследование показало, что новые производные хромон-3-альдегида обладают гипохолестеринемическим и кардиотропным действием. Гипохолестеринемическое действие изучаемых объектов выражалось в нормализации липидно-липопротеинового профиля крови, в то время как кардиотропное действие, оцененное в условиях острого инфаркта миокарда, отягощенного гиперхолестеринемией, проявлялось в восстановлении электрофизиологических свойств и уменьшении величины зоны ишемии/некроза сердечной мышцы. При этом по совокупности полученных данных можно предположить, что соединения X3ANO₂OK и X3AFOK проявляют более выраженную фармакологическую активность, нежели соединения X3ANO₂ и X3AF. При этом изучаемый объект под шифром X3ANO₂OK обладает сопоставимыми фармакологическими свойствами с референтным препаратом – мельдонием. В целом соединения можно рассматривать как средства минимизации риска развития острого инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Клинико-экспериментальное исследование эффективности фосфокреатина при ишемии миокарда / Н.И. Жернакова, О.В. Ромащенко, Т.В. Горбач, В.А. Зверева, С.Л. Константинов [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 135, № 16. – С. 176–181.
2. Инфаркт миокарда в клинике / Д.Е. Кузьмичев, И.М. Вильцев, Р.В. Скребов, С.В. Чирков // Проблемы экспертизы в медицине. – 2015. – № 1–2. – С. 49–51.
3. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Новые диагностические критерии инфаркта миокарда (комментарии к «Универсальному определению инфаркта миокарда», опубликованному в № 5, 2008) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 112–113.
4. Mythili S., Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction // Biomedical Reports. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 743–748. DOI: 10.3892/br.2015.500
5. Myocardial infarction and alcohol consumption: A case-control study / M. Ilic, S. Grujicic Sipetic, B. Ristic, I. Ilic // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0198129. DOI: 10.1371/journal.pone.0198129
6. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353
7. Cunningham K.S., Gotlieb A.I. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis // Lab. Invest. – 2005. – Vol. 85. – P. 9–23. DOI: 10.1038/labinvest.3700299
8. Reddy K., Khaliq A., Henning R.J. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction // World Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 243–276. DOI: 10.4330/wjc.v7.i5.243
9. Completeness and diagnostic validity of recording acute myocardial infarction events in primary care, hospital care, disease registry, and national mortality records: cohort study / E. Herrett, A.D. Shah, R. Boggon, S. Denaxas, L. Smeeth, T. Van Staa, A. Timmis, H. Hemingway // The BMJ. – 2013. – Vol. 346. – P. f2350. DOI: 10.1136/bmj.f2350
10. Mulasari A.S., Balaji P., Khando T. Managing complications in acute myocardial infarction // J. Assoc. Physicians. India. – 2011. – Vol. 59. – P. 43–48.
11. Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 18. – С. 1132–1134.
12. Безуглая В.В. Фармакологические средства, сочетающие эргогенные кардиопротекторные свойства в практике подготовки спортсменов // Наука в олимпийском спорте. – 2016. – № 4. – С. 59–64.
13. Гунина Л.М., Безуглая В.В. Кардиопротекция в спортивной медицине: проблемы и поиски путей их решения // Современные здоровьесберегающие технологии. – 2016. – № 4. – С. 91–101.
14. Южик Е.И., Лушникова Е.Л. Медико-биологические аспекты моделирования атеросклеротического процесса // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10–1. – С. 176–183.
15. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитонова, Г.Н. Ключкова, С.Я. Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 117, № 22–2. – С. 5–8.
16. Protective effects of fentanyl preconditioning on cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rats / Q. Xu, Q.-G. Li, G.-R. Fan, Q.-H. Liu, F.-L. Mi, B. Liu // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. e5286. DOI: 10.1590/1414-431X20165286
17. Decreases in Electrocardiographic R-Wave Amplitude and QT Interval Predict Myocardial Ischemic Infarction in Rhesus Monkeys with Left Anterior Descending Artery Ligation / X. Sun, J. Cai, X. Fan, P. Han, Y. Xie, J. Chen, Y. Xiao, Y.J. Kang // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. e71876. DOI: 10.1371/journal.pone.0071876
18. Nancy T., Subin M.Z. Pharmacological Activities Of Chromene Derivatives: An Overview // Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research. – 2013. – Vol. 6. – P. 11–15.
19. TNF-Like Weak Inducer of Apoptosis Aggravates Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction in Mice / K.U. Jarr, S. Eschricht, L.C. Burkly, M. Preusch, H.A. Katus, N. Frey, E. Chorianopoulos [Электронный ресурс] // Mediators of Inflammation. – 2014. – Article ID 131950. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/131950/> (дата обращения: 23.04.2019).
20. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodeling // Nature reviews Cardiology. – 2014. – Vol. 11, № 5. – P. 255–265. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28
21. Synthesis and Evaluation of Substituted Chroman-4-one and Chromone Derivatives as Sirtuin 2-Selective Inhibitors / M. Fridén-Saxin, T. Seifert, M.R. Landergren, T. Suuronen, M. Lahtela-Kakkonen, E.M. Jarho, K. Luthman // Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 55, № 16. – P. 7104–7113. DOI: 10.1021/jm3005288
22. Yu J., Auwerx J. The role of sirtuins in the control of metabolic homeostasis // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2009. – Vol. 1173. – P. E10–E19. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04952.x

Кардиотропные свойства производных хромон-3-альдегида в условиях экспериментального инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян, М.П. Воронкова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 128–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.15

**CARDIOTROPIC PROPERTIES OF CHROMONE-3-ALDEHYDE DERIVATIVES
UNDER AN EXPERIMENTAL CARDIAC INFARCTION COMPLICATED
WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA****A.V. Voronkov¹, D.I. Pozdnyakov¹, V.M. Rukovitsyna¹, E.T. Oganessian¹, M.P. Voronkova²**¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia, 11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russian Federation²Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russian Federation

Cardiac infarction still remains a leading cause of mortality among population. There are a lot of risk factors causing the disease and complicating it; undoubtedly, they require correction. Our research goal was to experimentally assess cardiotropic peculiarities of 4 chromone-3-aldehyde derivatives (coded as X3AF, X3AFOK, X3ANO₂, and X3ANO₂OK) as medications aimed at minimizing risks of acute cardiac infarction complicated with hypercholesterolemia. The experiment was performed on 70 male Wistar rats (pubescent, with body weight being equal to 220-240 grams); the animals were divided into 7 equal experimental groups, 10 animals in each. The first group was made up of falsely operated animals. We modeled atherogenesis in 60 remaining rats via oral introduction of 3 % cholesterol dissolved in sunflower oil; the solution was introduced daily for 14 days. We also modeled acute cardiac infarction in them via ligating the left descending coronary artery with a silk thread. After 24 hours we performed electrocardiography to assess changes in QT range, and P, R, and T peaks amplitude. We also determined sizes of necrosis zones and ischemic damage foci in the cardiac muscle via double dyeing with Evans blue and tetrazolium chloride. We detected that compounds encoded as X3ANO₂, X3ANO₂OK, X3AF and X3AFOK had hypocholesteremic and cardiotropic effects which led to electrophysiological properties returning to physiological standards and a decrease in ischemia/necrosis zones in the cardiac muscle under cardiac infarction. Objects encoded as X3ANO₂OK and X3AFOK were more pharmacologically active than X3ANO₂ and X3AF, and X3ANO₂OK substance was comparable to a reference medication, Meldonium in our case, in terms of its activity. Overall, the examined substances can be considered medications able to minimize risks of acute cardiac infarction complicated with hypercholesterolemia.

Key words: hypercholesterolemia, cardiac infarction, population mortality, risk factors, ischemia, necrosis, chromone derivatives, Meldonium, cardiac hystiocytes.

References

1. Zhernakova N.I., Romashchenko O.V., Gorbach T.V., Zvereva V.A., Konstantinov S.L. [et al]. Kliniko-eksperimental'noe issledovanie effektivnosti fosfokreatina pri ishemii miokarda [Clinical and experimental study of the effectiveness of phosphocreatine in myocardial ischemia]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 2012, vol. 135, no. 16, pp. 176–181 (in Russian).
2. Kuz'michev D.E., Vil'tsev I.M., Skrebov R.V., Chirkov S.V. Infarkt miokarda v klinike [Myocardial infarction in the clinic]. *Problemy ekspertizy v meditsine*, 2015, vol. 57–58, no. 1–2, pp. 49–51 (in Russian).
3. Shpektor A.V., Vasil'eva E.Yu. New definitions of myocardial infarctions (comments on "Universal definitions of myocardial infarction" published in № 5, 2008). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2009, vol. 5, no. 1, pp. 112–113 (in Russian).
4. Mythili S., Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomedical Reports*, 2015, vol. 6, no. 3, pp. 743–748. DOI: 10.3892/br.2015.500
5. Ilic M., Grujicic Sipetic S., Ristic B. Myocardial infarction and alcohol consumption: A case-control study. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 6, p. e0198129. DOI: 10.1371/journal.pone.0198129

© Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Rukovitsyna V.M., Oganessian E.T., Voronkova M.P., 2019

Andrei V. Voronkov – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Pharmacology Department with a course in clinical pharmacology (e-mail: prohor.77@mail.ru; +7 (962) 427-35-55; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-6223>).**Dmitrii I. Pozdnyakov** – PhD, senior lecturer, Pharmacology Department with a course in clinical pharmacology (e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru; +7 (918) 756-08-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-7855>).**Victoria M. Rukovitsyna** – post-graduate student, Organic Chemistry Department (e-mail: rukovitsyna.vika@mail.ru; +7 (918) 750-85-45; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4104-9217>).**Eduard T. Oganessian** – Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences Head of Organic Chemistry Department (e-mail: edwardow@mail.ru; +7 (928) 911-43-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-9382>).**Maria P. Voronkova** – Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, Department for Pharmacology and Bioinformatics (e-mail: mpvoronkova@mail.ru; +7 (8442) 942-423; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-3725>).

6. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, no. 105, pp. 1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353
7. Cunningham K.S., Gotlieb A.I. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab. Invest.*, 2005, no. 85, pp. 9–23. DOI: 10.1038/labinvest.3700299
8. Reddy K., Khaliq A., Henning R.J. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *World Journal of Cardiology*, 2015, vol. 7, no. 5, pp. 243–276. DOI: 10.4330/wjc.v7.i5.243
9. Herrett E., Shah A.D., Boggon R., Denaxas S., Smeeth L., Van Staa T., Timmis A., Hemingway H. Completeness and diagnostic validity of recording acute myocardial infarction events in primary care, hospital care, disease registry, and national mortality records: cohort study. *The BMJ*, 2013, vol. 346, pp. f2350. DOI: 10.1136/bmj.f2350
10. Mullasari A.S., Balaji P., Khando T. Managing complications in acute myocardial infarction. *J. Assoc. Physicians India*, 2011, vol. 59, pp. 43–48.
11. Sadovnikova I.I. Kardioprotektory. Nedootsenennye vozmozhnosti [Cardioprotectors. Underrated opportunities]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2009, vol. 17, no. 18, pp. 1132–1134 (in Russian).
12. Bezuglaya V. Pharmaceuticals possessing both ergogenic and cardioprotective properties in the practice of athletes' training. *Nauka v olimpiiskom sporte*, 2016, no. 4, pp. 59–64 (in Russian).
13. Gunina L.M., Bezuglaya V.V. Cardioprotectors in sports medicine: problems and search for solutions. *Sovremennye zdorov'esberegayushchie tekhnologii*, 2016, no. 4, pp. 91–101 (in Russian).
14. Yuzhik E.I., Lushnikova E.L. Medical-biological problems of atherosclerosis modeling. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2012, no. 10–1, pp. 176–183 (in Russian).
15. Danilenko L.M., Pokrovskii M.V., Kharitonova O.V., Klochkova G.N., Skachilova S.Ya., Kesarev O.G., Belyaev K.A., Khavanskii A.V. Izuchenie protivovoishemicheskoi aktivnosti v ryadu proizvodnykh 3-(2, 2, 2-trimetilgidrazinii) propionata pri modelirovani koronarookklyuzionnogo infarkta miokarda [The study of the antiischemic activity in a number derivatives of 3-(2, 2, 2-trimethylhydrazine) propionate in the simulation koronarolitkov myocardial infarction]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 2011, vol. 117, no. 22-2, pp. 5–8 (in Russian).
16. Xu Q., Li Q.-G., Fan G.-R., Liu Q.-H., Mi F.-L., Liu B. Protective effects of fentanyl preconditioning on cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2017, vol. 50, no. 2, e5286 p. DOI: 10.1590/1414-431X20165286
17. Sun X., Cai J., Fan X., Han P., Xie Y., Chen J., Xiao Y., Kang Y.J. Decreases in Electrocardiographic R-Wave Amplitude and QT Interval Predict Myocardial Ischemic Infarction in Rhesus Monkeys with Left Anterior Descending Artery Ligation. *PLoS ONE*, 2013, no. 8, pp. e71876. DOI: 10.1371/journal.pone.0071876
18. Nancy T., Subin M.Z. Pharmacological Activities Of Chromene Derivatives: An Overview. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*, 2013, vol. 6, pp. 11–15.
19. Jarr K.U., Eschricht S., Burkly L.C., Preusch M., Katus H.A., Frey N., E. Chorianopoulos. TNF-Like Weak Inducer of Apoptosis Aggravates Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction in Mice. *Mediators of Inflammation*, 2014, Article ID 131950. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/131950/> (23.04.2019)
20. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodeling. *Nature reviews Cardiology*, 2014, vol. 11, no. 5, pp. 255–265. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28
21. Fridén-Saxin M., Seifert T., Landergren M.R., Suuronen T., Lahtela-Kakkonen M., Jarho E.M., Luthman K. Synthesis and Evaluation of Substituted Chroman-4-one and Chromone Derivatives as Sirtuin 2-Selective Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 16, no. 55, pp. 7104–7113. DOI: 10.1021/jm3005288
22. Yu J., Auwerx J. The role of sirtuins in the control of metabolic homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, no. 1173, pp. E10–E19. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04952.x

Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Rukovitsyna V.M., Oganesyanyan E.T., Voronkova M.P. *Cardiotropic properties of chromone-3-aldehyde derivatives under an experimental cardiac infarction complicated with hypercholesterolemia. Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 128–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.15.eng

Получена: 19.04.2018

Принята: 20.07.2019

Опубликована: 30.09.2019

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ: СОЦИАЛЬНЫЕ, ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

УДК 613.956

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.16

Читать
онлайн



ОЦЕНКА РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ ШКОЛЬНИКОВ И СТУДЕНТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОБУЧАЮЩИХ И ДОСУГОВЫХ ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

О.Ю. Милушкина¹, Н.А. Скоблина¹, С.В. Маркелова¹, А.А. Татаринчик¹,
Н.А. Бокарева¹, Д.М. Федотов²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

²Северный государственный медицинский университет, Россия, 163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, 51

Массовое распространение информационно-коммуникационных технологий в жизни детей, подростков и молодежи является новым фактором риска развития отклонений в состоянии здоровья подрастающего поколения. Объектом исследования явились 465 старших школьников Москвы и Московской области и 598 студентов из Москвы и Архангельска. Целью работы стало изучение влияния информационно-коммуникационных технологий на формирование здоровья старших школьников и студентов с использованием методики оценки рисков. Применены методы: гигиенический, социологический, инструментальный, статистический, оценки риска. Полученные результаты выявили негативную тенденцию к увеличению среди современной молодежи лиц, страдающих избытком массы тела и ожирением.

Установлены характер и степень влияния различной частоты использования электронных устройств на формирование отклонений в физическом развитии старших школьников и студентов ($p < 0,05$): связь между массой тела и частотой использования компьютера (0,60); жировой массой и частотой использования компьютера (0,67); контролем веса и частотой использования компьютера (-0,54); долей жировой массы и частотой использования компьютера (0,58). Установлен факт наличия риска возникновения миопии средней и высокой степени ($RR = 6,62$), нарушений и заболеваний нервно-психической сферы ($RR = 5,60$) в зависимости от частоты использования ноутбука и компьютера при высокой этиологической составляющей этих факторов (62,4 и 21,9 % соответственно). Установлена причинно-следственная связь между функциональными нарушениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата ($RR = 1,20-1,48$) и использованием компьютера, ноутбука, планшета при значительном атрибутивном риске этих факторов (21,7 % при использовании планшета и 11,7 % при применении компьютера и ноутбука). Установлено безопасное время «суммарного» использования электронных устройств в учебной и досуговой деятельности – не более трех часов в день.

Ключевые слова: риски, школьники, студенты, информационно-коммуникационные технологии, электронные устройства, миопия, избыточная масса тела, мышечная сила.

Детский организм находится в процессе непрерывного роста и развития, и нарушение его нормального хода под влиянием эндогенных и экзогенных факторов должно расцениваться как показатель неблагополучия в состоянии здоровья [1, 2].

© Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А., Маркелова С.В., Татаринчик А.А., Бокарева Н.А., Федотов Д.М., 2019
Милушкина Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гигиены педиатрического факультета (e-mail: milushkina_o@rsmu.ru, тел.: 8 (916) 656-80-20; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6534-7951>).

Скоблина Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: skoblina_dom@mail.ru; тел.: 8 (903) 247-71-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7348-9984>).

Маркелова Светлана Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: markelova.sve@yandex.ru; тел.: 8 (916) 526-23-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0584-2322>).

Татаринчик Андрей Александрович – аспирант кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: this.charming.man@mail.ru; тел.: 8 (926) 100-58-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-2880>).

Бокарева Наталия Андреевна – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: nabokareva@mail.ru; тел.: 8 (916) 351-72-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6685-1946>).

Федотов Денис Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель декана факультета медико-профилактического дела и медицинской биохимии (e-mail: doctorpro@yandex.ru; тел.: 8 (911) 870-76-93; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4067-8364>).

В последнее десятилетие появляются новые гигиенические факторы, влияние которых на формирование детского организма остается недостаточно изученным. Среди таких факторов необходимо отметить использование школьниками и студентами информационно-коммуникационных технологий (ИКТ), без которых стало невозможным обучение и социализация подрастающего поколения в условиях гиперинформационного общества [3–7].

В 2015 г. правительством Российской Федерации была принята «Концепция информационной безопасности детей», где говорилось о роли информационных технологий в развитии ребенка¹. Исходя из положений Концепции, понимание информационной безопасности детей складывается из защиты ребенка от дестабилизирующего воздействия информационной продукции и создания условий информационной среды для позитивной социализации и индивидуализации, оптимального социального, личностного, познавательного и физического развития, сохранения психического и психологического здоровья и благополучия, а также формирования позитивного мировосприятия.

Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день исследования по изучению влияния ИКТ на организм детей и подростков в большинстве случаев рассматривают воздействие на организм человека электромагнитных полей. Так, изучению интенсивности электромагнитного излучения, создаваемого при использовании электронных устройств (ЭУ), посвящены исследования Ю.Т. Григорьева и соавт. (2017), Л.М. Текшевой и соавт. (2011), О.А. Вятлевой, А.М. Курганского (2018), И.Б. Ушакова и соавт. (2018), L. Hardell (2018) [8–12]. Анализ особенностей использования ИКТ детьми и подростками, а также изучение их влияния на поведение молодежи представлено в работах Г.А. Сапрыкиной (2012), Е.А. Медведовой и соавт. (2014), В.Р. Кучмы и соавт. (2016) [13–15]. Большое число работ посвящено изучению влияния ИКТ на участников образовательного процесса – В.Р. Кучма и соавт. (2015), М.И. Степанова и соавт. (2015), L.P. Beland (2015) [16–18]. В научной литературе достаточно полно представлены данные о влиянии ИКТ на психологические и психофизиологические параметры растущего организма и организм взрослого человека [19–23]. И лишь небольшая часть работ рассматривает влия-

ние использования ИКТ на формирование здоровья детского организма [23]. Остаются недостаточно изученными гигиенические аспекты использования ИКТ в досуговой деятельности подрастающего поколения, а также вопросы гигиенического нормирования данного вида деятельности для детей, подростков и молодежи.

Ответы на поставленные вопросы должны быть получены в ходе реализации федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» на 2019 г. и перспективный период 2020–2024 гг. в составе национального проекта «Демография» с участием Роспотребнадзора (приказ Роспотребнадзора № 29 от 25.01.2019 г.)².

Цель исследования – на основе использования методики расчета рисков изучить характер и степень влияния информационно-коммуникационных технологий на формирование здоровья старших школьников и студентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 465 старших школьников из Москвы и Московской области, 598 студентов из Москвы и Архангельска. Школьники были к возрасту 16 лет, студенты – 20 лет. Выбор для исследования данных возрастных групп был связан с тем, что использование информационно-коммуникационных технологий старшие школьники и студенты планируют самостоятельно, без внешних ограничений.

Выбор организаций для исследования осуществлялся из числа тех, администрация и родительский комитет (в школах) которых одобрили проведение исследований. Среди общеобразовательных организаций были учреждения различных типов: общеобразовательные, с углубленным изучением предметов, гимназия. Среди вузов по профилю подготовки были «Здравоохранение и медицинские науки» и «Математика и механика».

Проведенные исследования не ущемляют права человека и не подвергают опасности обследуемых, соответствуют требованиям биомедицинской этики, рассмотрены и одобрены в соответствии с правилами GCP этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Все исследования проведены с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС)³.

¹ Концепция информационной безопасности детей / утв. распоряжением Правительства РФ № 2471-р от 2 декабря 2015 г. [Электронный ресурс]. – URL: cronao.ru/images/DAR/InformSafe/Konceptsiya-iform-bez-detey.pdf (дата обращения: 02.03.2019).

² Демография: 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://rosmintrud.ru/ministry/programms/demography> (дата обращения: 02.03.2019).

³ Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации / принята 18-й Всемирной медицинской ассамблеей, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. и пересмотрена 29-й Всемирной медицинской ассамблеей, Токио, Япония, октябрь 1975 г., 35-й Всемирной медицинской ассамблеей, Венеция, Италия, октябрь 1983 г., 41-й Всемирной медицинской ассамблеей, Гонконг, сентябрь 1989 г. и 48-й Генеральной ассамблеей, Сомерсет Уэст, ЮАР, октябрь 1996 г. [Электронный ресурс]. – URL: https://rostgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA_Helsinki.pdf (дата обращения: 02.03.2019).

Использованы следующие методы исследования: гигиенический, социологический, инструментальный, статистический, оценки риска.

Учитывая высокую значимость физического развития детей, подростков и молодежи как важнейшего критерия состояния их здоровья, был проведен анализ индекса массы тела и оценки жировой массы тела посредством биоимпедансного анализа (анализатор InBody 230, Корея), стандартные антропометрические измерения, динамометрия.

Проводилось изучение состояния здоровья учащихся врачом-офтальмологом высшей категории, диагностика на программно-аппаратном комплексе АРМИС (г. Ростов-на-Дону, Россия). Данные результатов профилактических осмотров анализировались с привлечением врачей-специалистов.

Для оценки влияния на состояние здоровья школьников и студентов образа их жизни, а также частоты и продолжительности использования ИКТ проводилось анкетирование с применением стандартизованных опросников, разработанных НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России.

Условия воспитания и обучения детей и подростков в 12 образовательных организациях различного типа изучались в ходе санитарно-гигиенического обследования объектов с последующим их анализом с использованием методических подходов, предложенных О.Ю. Милушкиной⁴.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Относительный риск (*RR*-вероятность появления определенного исхода в зависимости от фактора среды) определялся по правилам доказательной медицины с использованием четырехпольных таблиц сопряженности.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты исследований позволили выявить негативную тенденцию к увеличению среди современных школьников и студентов лиц, страдающих избытком массы тела и ожирением.

Анализ гармоничности физического развития показал, что $60,6 \pm 1,2$ % обследованных мальчиков-школьников и $56,8 \pm 2,4$ % юношей-студентов имели нормальное (гармоничное) физическое развитие.

У $12,2 \pm 2,1$ % обследованных мальчиков-школьников и у $24,6 \pm 1,2$ % юношей-студентов был выявлен избыток массы тела, причем среди студентов избыток массы тела встречался в два раза чаще. Ожирение выявлено у $3,0 \pm 0,9$ и $8,3 \pm 1,1$ % соответственно, причем у студентов в 2,8 раза чаще. Региональные особенности установлены не были.

Анализ гармоничности физического развития показал, что $61,2 \pm 2,7$ % обследованных девочек-

школьниц и $63,3 \pm 1,5$ % девушек-студенток имели нормальное (гармоничное) физическое развитие.

У $6,2 \pm 1,1$ % обследованных девочек-школьниц и у $12,0 \pm 1,5$ % девушек-студенток был выявлен избыток массы тела, причем среди студенток избыток массы тела встречался в два раза чаще. Ожирение выявлено у $2,0 \pm 0,4$ и $3,0 \pm 0,4$ % соответственно. Региональные особенности установлены не были.

У школьников-мальчиков средний индекс массы тела составил $21,1 \pm 3,2$ кг/м², у школьниц-девочек – $20,1 \pm 3,3$ кг/м² (при норме для этого возраста 18,5–24,9). У московских и архангельских юношей-студентов средний индекс массы тела составил $23,0 \pm 3,7$ и $23,4 \pm 4,5$ кг/м² соответственно. У московских и архангельских девушек-студенток средний индекс массы тела составил $21,3 \pm 3,5$ и $21,1 \pm 4,4$ кг/м² соответственно.

Средняя жировая масса у мальчиков-школьников составила $10,1 \pm 6,5$ кг, у девочек-школьниц – $13,0 \pm 5,7$ кг. У юношей-студентов из Москвы средняя жировая масса $13,9 \pm 8,0$ кг, у девушек-студенток – $15,9 \pm 7,6$ кг. У студентов-юношей из Архангельска средняя жировая масса составила $14,8 \pm 9,5$ кг, у девушек-студенток – $15,6 \pm 6,6$ кг.

Необходимо отметить, что с возрастом установлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение средней жировой массы вне зависимости от пола, притом, что длина тела остается стабильной. Процентное содержание жировой массы также увеличивается с $15,0 \pm 1,8$ % у мальчиков до $19,0 \pm 2,0$ % у юношей при рекомендованных значениях для мужчин до 15,3 %. У девочек процентное содержание жировой массы достоверно ($p < 0,05$) увеличивается с $23,0 \pm 1,8$ % до $26,0 \pm 3,5$ % при рекомендованных значениях для женщин до 23,0 %.

Контроль жировой массы (количество жировой массы в килограммах, подлежащее снижению или увеличению) говорит о том, что юношам-студентам нужно избавиться в среднем от 3 кг жировой массы, а девушкам-студенткам – от 2 кг.

Современная негативная тенденция к увеличению среди подрастающего поколения лиц, страдающих избыточной массой тела и ожирением, требует поиска факторов, формирующих эту патологию.

В результате проведенных исследований было установлено, что множественный коэффициент корреляции наличия избыточной массы тела у старших школьников с условиями обучения и воспитания в образовательных организациях и факторами образа жизни составляет $R = 0,55$, $p < 0,05$. Стандартизованные коэффициенты регрессии (*Beta*) свидетельствуют о влиянии комплекса факторов: уровня СЭБ образовательной организации ($-0,57$), времени ежедневной работы за компьютером ($0,44$), неблагоприятного микроклимата в семье (частота конфликтов) ($0,33$), наличия ужина за два часа до сна и менее ($-0,25$).

⁴ Милушкина О.Ю. Закономерности формирования морфофункциональных показателей детей и подростков в современных медико-социальных и санитарно-гигиенических условиях: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 313 с.

Установлено усредненное суммарное время использования ИКТ с применением различных ЭУ в обычный учебный день в учебной и досуговой деятельности современных старших школьников – 7 ч, студентов-юношей – 8,5 ч, студенток-девушек – 10 ч соответственно.

Выявлено, что использование ИКТ старшими школьниками как самостоятельный вид деятельности составляет в среднем 15,0 % в бюджете времени дня, студентами – 10,0 %.

Длительное использование ИКТ в бюджете времени дня старших школьников и студентов свидетельствует о сокращении времени, отведенного на другие режимные моменты – сон, прием пищи, двигательную активность – занятия спортом, пребывание на открытом воздухе и др. Так, среди школьников продолжительность сна сокращена на 9,0 %, среди студентов – на 7,0 %; время, отведенное для занятий спортом, пребывание на открытом воздухе у школьников сокращено на 6,0 %, у студентов – на 4,0 %.

Изучение характера и степени влияния различной частоты использования ЭУ на формирование отклонений в физическом развитии старших школьников и студентов показало наличие статистически значимых корреляционных связей ($p < 0,05$) между:

- массой тела и частотой использования компьютера (0,60);
- жировой массой и частотой использования компьютера (0,67);
- контролем жировой массы (количество жировой массы в килограммах, подлежащее снижению или увеличению) и частотой использования компьютера (-0,62);
- контролем веса (величиной массы тела в килограммах, подлежащей снижению или увеличению) и частотой использования компьютера (-0,54);
- долей жировой массы и частотой использования компьютера (0,58).

Полученные значимые корреляционные связи между отклонениями в физическом развитии подрастающего поколения за счет избыточной массы тела и продолжительностью использования стационарных ЭУ подтверждают необходимость учета времени непрерывного использования этих устройств, поскольку частое и длительное применение ЭУ способно увеличивать долю статической нагрузки на растущий организм.

Схематично последовательность такого воздействия можно представить следующим образом: увеличение частоты и длительности использования ЭУ → увеличение статической нагрузки / снижение двигательной активности → увеличение жировой массы → формирование отклонений в физическом развитии за счет избытка массы тела.

Проверить данную гипотезу позволяет расчет рисков. Определены статистически значимые величины относительного риска (RR) различной частоты использования стационарных ЭУ (компьютера и ноутбука) для развития избыточной массы тела и ожирения у школьников и студентов (табл. 1).

Таблица 1

Относительный риск возникновения избыточной массы тела и ожирения у школьников и студентов в зависимости от частоты использования стационарных ЭУ ($p \leq 0,05$)

Исход	Фактор	RR	$EF, \%$	Se	Sp
Избыточная масса тела и ожирения	Частота использования компьютера и ноутбука	1,59	9,8	0,67	0,47

Примечание: RR – относительный риск; EF – этиологическая составляющая (атрибутивный риск); Se – чувствительность метода; Sp – специфичность метода.

При значениях относительного риска более 1, в нашем случае – 1,59, можно сделать вывод, что фактор частого использования компьютера и ноутбука повышает частоту неблагоприятных исходов – возникновения избыточной массы тела и ожирения (прямая связь) у подрастающего поколения. Этиологическая составляющая данного фактора составляет практически 10 %, однако, безусловно, присутствуют и другие действующие факторы.

Определены статистически значимые величины относительного риска различной частоты использования компьютера и ноутбука для еще одного важного показателя, характеризующего физическое развитие детского населения – мышечной силы кистей рук, снижение которой часто сопровождает развитие избыточной массы тела и ожирения (табл. 2).

Таблица 2

Относительный риск возникновения снижения мышечной силы рук у старших школьников от частоты использования стационарных ЭУ ($p \leq 0,05$)

Исход	Фактор	RR	$EF, \%$	Se	Sp
Сниженная мышечная сила	Частота использования компьютера	1,08	13,0	0,33	0,69
	Частота использования ноутбука	1,11	25,0	0,67	0,73

При значениях относительного риска более 1, в представленном случае – 1,08 при использовании компьютера и 1,11 при использовании ноутбука, можно сделать вывод, что фактор повышает частоту неблагоприятных исходов снижения мышечной силы. Этиологическая составляющая данных факторов составляет 13,0 и 25,0 % соответственно. Безусловно, присутствуют и другие действующие факторы риска.

Полученные результаты подчеркивают высокую актуальность гигиенического нормирования суммарного времени использования ИКТ в бюджете режима дня старших школьников и студентов, учитывающего применение ИКТ как в учебной, так и досуговой деятельности, в то время как в действующих в настоящее время нормативно-методических документах представлены нормативы, относящиеся в основном к учебной деятельности.

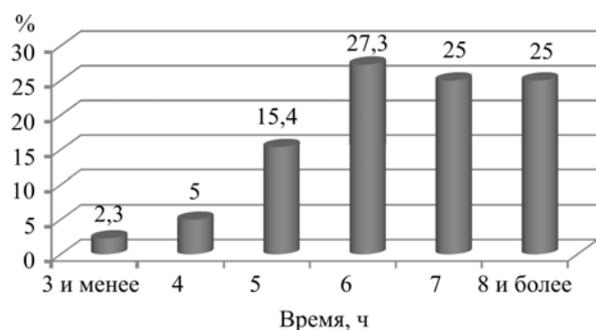


Рис. Частота отклонений в физическом развитии за счет избытка массы тела у старших школьников и студентов при различном количестве часов использования ЭУ в сутки, %

Принимая во внимание значимость фактора ежедневного использования ЭУ, была поставлена задача определить количество времени их использования в день, которое не вызвало бы формирования избыточной массы тела у старших школьников и студентов (рисунок).

Анализируя данные, можно констатировать, что безопасным с точки зрения формирования отклонений в физическом развитии подрастающего поколения является суммарное время использования ИКТ в учебной и досуговой деятельности до трех часов в день.

В ходе исследования были также получены данные о влиянии частоты использования ЭУ на возникновение нарушений здоровья у старших школьников и студентов (табл. 3).

Подтвержден риск возникновения миопии средней и высокой степени ($RR - 6,62$), нарушений и заболеваний нервно-психической сферы ($RR - 5,60$) в зависимости от частоты использования ноутбука и компьютера при высокой этиологической составляющей этих факторов (62,4 и 21,9 % соответственно).

Установлена причинно-следственная связь между функциональными нарушениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА) ($RR - 1,20-1,48$) у пользователей компьютером,

ноутбуком, планшетом при значительной этиологической составляющей этих факторов (21,7 % при использовании планшета и 11,7 % при использовании компьютера и ноутбука). Показан риск возникновения нарушений и заболеваний органа слуха от частоты использования ЭУ с наушниками – 2,41 при этиологической составляющей практически 10,0 %.

Современная электронная индустрия предлагает широкий спектр ЭУ, позволяющих удовлетворить любой потребительский запрос, что стимулирует интерес к этим устройствам в среде детей, подростков и молодежи [14].

Ранее было показано, что повышение частоты и длительности использования ЭУ существенно меняет образ жизни современных школьников и студентов, нарушая соотношение основных компонентов их режима дня, влияя на состояние здоровья молодого поколения [24], что вызывает озабоченность гигиенистов и требует нормирования времени использования ИКТ детьми, подростками, молодежью в учебной и досуговой деятельности.

По итогам выполненной работы установлена допустимая продолжительность суммарного времени использования ИКТ в бюджете времени дня, которая не оказывает негативного влияния на формирование избыточной массы тела старших школьников и студентов и составляет до 3 часов в сутки.

Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенными по изучению влияния ИКТ на формирование эмоциональных расстройств и расстройств поведения среди подростков⁵.

Выполненные исследования доказали наличие причинно-следственной связи между нарушениями здоровья подрастающего поколения (наличие миопии средней и высокой степени, функциональных нарушений и заболеваний нервно-психической сферы, нарушений и заболеваний опорно-двигательного аппарата, органов слуха) и частотой использования различных видов ЭУ. Полученные результаты определяют необходимость введения дифференцированного

Таблица 3

Относительный риск возникновения нарушений здоровья у старших школьников и студентов в зависимости от частоты использования ЭУ ($p \leq 0,05$)

Исход	Фактор	RR	$EF, \%$	Se	Фактор
Миопия средней и высокой степени	Частота использования ноутбука и компьютера	6,62	62,4	0,96	0,47
Функциональные нарушения и заболевания нервно-психической сферы	Частота использования ноутбука и компьютера	5,60	21,9	0,80	0,65
Функциональные нарушения и заболевания ОДА	Частота использования ноутбука и компьютера	1,20	11,7	0,33	0,77
	Частота использования планшета	1,48	21,7	0,53	0,69
Функциональные нарушения и заболевания органа слуха	Частота использования ЭУ с наушниками	2,41	9,5	0,72	0,51

⁵ Лабутьева И.С. Гигиеническая оценка влияния современных условий жизнедеятельности учащихся подростков на формирование эмоциональных расстройств и расстройств поведения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2018. – 23 с.

подхода в нормирование безопасных уровней воздействия на пользователя неблагоприятных факторов, возникающих в результате использования ИКТ, учитывающего вид используемого ЭУ, возраст и состояние здоровья пользователя, режим и условия работы с ЭУ и др.

Учитывая высокую распространенность использования ИКТ современной молодежью, наличие доказанного риска неблагоприятного воздействия на здоровье формирующегося организма работы с ЭУ, низкую настороженность населения по проблеме безопасного использования ЭУ, отсутствие преемственной системы гигиенического воспитания, становится очевидной необходимость проведения дальнейших исследований в этой области с целью разработки комплекса профилактических мероприятий [25, 26]. Важным направлением профилактической работы должно быть укрепление и расширение системы первичной профилактики заболеваний, характерных для гиперинформационного общества, путем создания и поддержания на высоком методическом и техническом уровне информационного ресурса по формированию и применению навыков безопасного использования ЭУ. При этом необходимо учитывать основные источники и пути получения информации современной молодежью, а так-

же способы ее подачи и внедрения в повседневную жизнь. Одной из форм работы в этом направлении могут являться тематические сайты и блоги о здоровом образе жизни, в том числе пользователей ЭУ. Данные исследования должны стать фрагментами запланированных по этому направлению научных работ в рамках «Программы многоцентровых исследований по обеспечению безопасных для здоровья детей цифровых образовательных технологий».

Выводы. Принимая во внимание все вышеизложенное, можно говорить о том, что в современных условиях необходим поиск наиболее эффективных методов формирования установок здорового образа жизни у детей, подростков и молодежи. Сегодня проблема охраны здоровья подрастающего поколения должна решаться совместно со специалистами различных профилей (гигиенистами, офтальмологами, педиатрами, педагогами, психологами и др.). Для создания единого профилактического пространства необходимо объединение усилий всех участников профилактического процесса и всего общества.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А. Морфофункциональное развитие современных школьников. – М.: Гэотар-Медиа, 2018. – 352 с.
2. Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Платонова А.Г. Физическое развитие московских и киевских школьников // Гигиена и санитария. – 2011. – № 1. – С. 75–78.
3. Влияние современных типов компьютерной техники на функциональное состояние зрительного анализатора школьников 13–14 лет / А.Г. Платонова, Н.Я. Яцковская, С.Н. Джуриная, Е.С. Шкарбан // Здоровье и окружающая среда. – 2013. – № 23. – С. 144–148.
4. Вятлева О.А., Текшева Л.М., Курганский А.М. Физиолого-гигиеническая оценка влияния мобильных телефонов различной интенсивности излучения на функциональное состояние головного мозга детей и подростков методом электроэнцефалографии // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 10. – С. 965–968.
5. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Еремин А.Л. Основы информационной гигиены: концепции и проблемы инноваций // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 5–9.
6. Денисов Э.И. Роботы, искусственный интеллект, дополнительная и виртуальная реальность: этические, правовые и гигиенические проблемы // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 5–10.
7. 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.
8. Мобильная связь и здоровье детей: проблема третьего тысячелетия / Ю.Т. Григорьев, А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Н.И. Хорсева // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 39–45.
9. Текшева Л.М., Барсукова Н.К., Чумичева О.А. Гигиеническая оценка влияния электромагнитных полей сотовой связи на организм детей и подростков // Школа здоровья. – 2011. – № 2. – С. 32–37.
10. Вятлева О.А., Курганский А.М. Особенности пользования мобильной связью (интенсивность излучения, временные режимы) и влияние на показатели здоровья у современных младших школьников // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 305, № 8. – С. 51–54.
11. Ушаков И.Б., Попов В.И., Попова О.А. Некоторые аспекты экологической безопасности человека в условиях хронического воздействия импульсов электромагнитных полей // Экология человека. – 2018. – № 1. – С. 3–7.
12. Hardell L., Carlberg M., Hedendahl L.K. Radiofrequency radiation from nearby base stations gives high levels in an apartment in Stockholm, Sweden: A case report // Oncology letters. – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 7871–7883.
13. Сапрыкина Г.А. Информационные и коммуникационные технологии как фактор становления личности // Философия и образование. – 2012. – Т. 40, № 1. – С. 267–273.
14. Медведева И.Е., Крошилин С.В. Распространение интернет-технологий в России и «гуглизация» сознания молодежи // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2014. – № 3. – С. 9–19.
15. Кучма В.Р., Ткачук Е.А., Гармаева И.Ю. Психофизиологическое состояние детей в условиях информатизации их жизнедеятельности и интенсификации образования // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 12. – С. 1183–1188.

16. Кучма В.Р., Ткачук Е.А., Ефимова Н.В. Гигиеническая оценка интенсификации учебной деятельности детей в современных условиях // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2015. – № 1. – С. 4–11.
17. Степанова М.И., Александрова И.Э., Сазанюк З.И. Гигиеническая регламентация использования электронных образовательных ресурсов в современной школе // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 64–68.
18. Belland L.P., Murphy R. Ill Communication: Technology, Distraction & Student Performance. – London: Centre for Economic Performance London School of Economics and Political Publ., 2015. – 46 p.
19. Зависимость концентрации внимания человека от электромагнитного излучения мобильного телефона / М.И. Матяш, А.А. Натарева, В.И. Попов, И.О. Кривцова // Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 258.
20. Guenaga M., Mentxaka I., Eguluz A. Smartphones and teenagers, threat or opportunity // In Proceedings of 15th International Conference on Interactive Collaborative Learning (ICL). – Austria: Villach, 2012. – P. 1–5.
21. Ariani A., Putu N.M., Aditya R. Effects of Playing with Gadget on Elementary School Children in Urban and Rural Environment // Advances in Health Sciences Research. – 2017. – Vol. 2. – P. 22–27.
22. Papaconstantinou E., Bartfay W.J., Bartfay E. Smartphone use, sleep quality and quantity, and mental health outcomes in a university population // Sleep Medicine. – 2017. – Vol. 40. – P. 251.
23. Woo E.H., White P., Lai C.W. Impact of information and communication technology on child health // J. Pediatric Child Health. – 2016. – Т. 52, № 6. – P. 590–594.
24. Особенности образа жизни современной студенческой молодежи / О.Ю. Милушкина, С.В. Маркелова, Н.А. Скоблина, А.А. Татаринчик, Д.М. Федотов, В.В. Королик, А.А. Аль-Сабунчи // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 308, № 11. – С. 5–8.
25. Современные направления профилактической работы в образовательных организациях / В.Р. Кучма, О.Ю. Милушкина, Н.А. Бокарева, Н.А. Скоблина // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 107–111.
26. Оценка качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Е.В. Ануфриева, С.Б. Соколова, Н.А. Скоблина, А.Р. Вирабова, А.Ю. Макарова, Е.В. Трофименко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – № 3. – С. 180–194.

Оценка рисков здоровью школьников и студентов при воздействии обучающих и досуговых информационно-коммуникационных технологий / О.Ю. Милушкина, Н.А. Скоблина, С.В. Маркелова, А.А. Татаринчик, Н.А. Бокарева, Д.М. Федотов // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 135–143. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.16

UDC 613.956

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.16.eng

Read
online



ASSESSING HEALTH RISKS FOR SCHOOLCHILDREN AND STUDENTS CAUSED BY EXPOSURE TO EDUCATIONAL AND ENTERTAINING INFORMATION TECHNOLOGIES

**O.Yu. Milushkina¹, N.A. Skoblina¹, S.V. Markelova¹,
A.A. Tatarinchik¹, N.A. Bokareva¹, D.M. Fedotov²**

¹Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov Str., Moscow, 117997, Russian Federation

²Northern State Medical University, 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

Information and communication technologies play a significant role in life of children, teenagers and young people as they are massively spread among these age groups. It is a new risk factor that can cause health disorders among oncoming generation. Our research objects were 465 senior schoolchildren living in Moscow and Moscow region and 598 students from Moscow and Arkhangelsk. Our research goal was to study influences exerted by information and communication technologies on health of senior schoolchildren and students; to do that, we applied risk assessment procedures, including hygienic, sociological, instrumental, and statistic techniques, as well as risk assessment itself. The obtained results revealed a negative trend and it was a growing number of young people with overweight and obesity.

We determined how and to what extent various frequency of electronic devices being in use influenced deviations in physical development of senior schoolchildren and students ($p < 0.05$): a correlation between body weight and frequency of using a PC (0.60); fat mass and frequency of using a PC (0.67); control over fat mass and frequency of using a PC (–0.62); control over body weight and frequency of using a PC (–0.54); a fat mass fraction and frequency of using a PC (0.58). We detected an average and a high risk of myopia (RR – 6.62), disorders and diseases in the neuropsychic sphere (RR – 5.60) depending on how frequently young people used a laptop or a PC with an etiologic component being high in these two factors (62.4 % and 21.9 % accordingly). We also detected a cause-and-effect relationship between functional disorders and

diseases of the musculoskeletal system (RR – 1.20–1.48) and using a PC, laptop or a pad with an attributive risk related to these factors being considerable (21.7 % for using a pad and 11.7 % for using a PC or a laptop). We determined a safe period of time for “overall” use of electronic devices in educational activities and for entertaining; this period should not exceed 3 hours.

Key words: risks, schoolchildren, students, information and communication technologies, electronic devices, myopia, overweight, muscle strength.

References

1. Kuchma V.R., Milushkina O.Yu., Skoblina N.A. Morfofunktsional'noe razvitiye sovremennykh shkol'nikov [Morphofunctional development of contemporary schoolchildren]. Moscow, Geotar-Media Publ, 2018 (in Russian).
2. Kuchma V.R., Skoblina N.A., Platonova A.G. Physical development in Moscow and Kiev schoolchildren. *Gigiena i sanitariya*, 2011, no. 1, pp. 75–78 (in Russian).
3. Platonova A.G., Yatskovskaya N.Ya., Dzhurinskaya S.N., ShkarbanE.S. Impact of modern computer equipment on the functional state of visual analyzer in schoolchildren aged 13–14 years. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*, 2013, no. 23, pp. 144–148 (in Russian).
4. Vyatleva O.A., Teksheva L.M., Kurgansky A.M. Physiological and hygienic assessment of the impact of mobile phones with various radiation intensity on the functional state of brain of children and adolescents according to electroencephalographic data. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 10, pp. 965–968 (in Russian).
5. Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I., Eryomin A.L. Bases of information hygiene: concepts and problems of innovations. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 4, pp. 5–9 (in Russian).
6. Denisov E.I. Robots, artificial intelligence, augmented and virtual reality: ethical, legal and hygienic issues. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 5–10 (in Russian).
7. 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).
8. Grigor'ev Yu.G., Samoilo A.S., Bushmanov A.Yu., Khorseva N.I. Cellular Connection and the Health of Children - Problem of the Third Millennium. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2017, vol. 62, no. 2, pp. 39–46 (in Russian).
9. Teksheva L.M., Barsukova N.K., Chumicheva O.A. Gigienicheskaya otsenka vliyaniya elektromagnitnykh polei soto-voi svyazi na organism detei i podrostkov [Hygienic assessment of impacts exerted by electromagnetic fields of cellular communication on children and teenagers]. *Shkola zdorov'ya*, 2011, no. 2, pp. 32–37 (in Russian).
10. Vyatleva O.A., Kurgansky A.M. Features of using of mobile communication (intensity of radiation, temporary modes) and their influence on the health of modern younger schoolchildren. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 305, no. 8, pp. 51–54 (in Russian).
11. Ushakov I.B., Popov V.I., Popova O.A. Some aspects of the person ecological safety in the conditions of chronic electromagnetic fields impulses influence. *Ekologiya cheloveka*, 2018, no. 1, pp. 3–7 (in Russian).
12. Hardell L., Carlberg M., Hedendahl L.K. Radiofrequency radiation from nearby base stations gives high levels in an apartment in Stockholm, Sweden: A case report. *Oncology letters*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 7871–7883.
13. Saprykina G.A. Information and communication technologies as a formation factor of the person. *Filosofiya i obrazovanie*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 267–273.
14. Medvedeva I.E., Kroshilin S.V. Rasprostraneniye internet-tekhnologii v Rossii «guglizatsiya» soznaniya molodezhi [Internet-technologies spread in Russia and “googlization” of young people’s minds]. *Natsional'nye interesy: priority i bezopasnost'*, 2014, no. 3, pp. 9–19 (in Russian).
15. Kuchma V.R., Tkachuk E.A., Tarmaeva I.Yu. Psychophysiological state of children in conditions of informatization of their life activity and intensification of education. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 12, pp. 1183–1188 (in Russian).
16. Kuchma V.R., Tkachuk E.A., Efimova N.V. Hygienic estimation of an intensification of educational activities of children in modern conditions. *Voprosy shkol'noi i universitetskoj meditsiny i zdorov'ya*, 2015, no. 1, pp. 4–11 (in Russian).

© Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., Markelova S.V., Tatarinчик A.A., Bokareva N.A., Fedotov D.M., 2019

Olga Yu. Milushkina – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Hygiene Department, Pediatrics Faculty (e-mail: milushkina_o@rsmu.ru; tel.: +7 (916) 656-80-20; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6534-7951>).

Natalia A. Skoblina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Hygiene Department, Pediatrics Faculty (e-mail: skoblina_dom@mail.ru; tel.: +7 (903) 247-71-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7348-9984>).

Svetlana V. Markelova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Hygiene Department, Pediatrics Faculty (e-mail: markelova.sve@yandex.ru; tel.: +7 (916) 526-23-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0584-2322>).

Andrei A. Tatarinчик – post-graduate student at the Hygiene Department, Pediatrics Faculty (e-mail: this.charming.man@mail.ru; tel.: +7 (926) 100-58-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-2880>).

Natalia A. Bokareva – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Hygiene Department, Pediatrics Faculty (e-mail: nabokareva@mail.ru; tel.: +7 (916) 351-72-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6685-1946>).

Denis M. Fedotov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Dean of the Medical and Prevention and Medical Biochemistry Faculty (e-mail: doctorpro@yandex.ru; tel.: +7 (911) 870-76-93; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4067-8364>).

17. Stepanova M.I., Aleksandrova I.E., Sazanyuk Z.I. Hygienic regulation of the use of electronic educational resources in the modern school. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 7, pp. 64–68 (in Russian).
18. Belland L.P., Murphy R. Ill Communication: Technology, Distraction & Student Performance. London, Centre for Economic Performance London School of Economics and Political Publ., 2015, 46 p.
19. Matyash M.I., Natarova A.A., Popov V.I., Krivtsova I.O. Zavisimost' kontsentratsii vnimaniya cheloveka ot elektromagnitnogo izlucheniya mobil'nogo telefona [Dependence between an ability to concentrate attention and electromagnetic radiation created by a mobile phone]. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 258 (in Russian).
20. Guenaga M., Mentxaka I., Eguiluz A. Smartphones and teenagers, threat or opportunity. In *Proceedings of 15th International Conference on Interactive Collaborative Learning (ICL)*, 2012, pp. 1–5.
21. Ariani A., Putu N.M., Aditya R. Effects of Playing with Gadget on Elementary School Children in Urban and Rural Environment. *Advances in Health Sciences Research*, 2017, vol. 2, pp. 22–27.
22. Papaconstantinou E., Bartfay W.J., Bartfay E. Smartphone use, sleep quality and quantity, and mental health outcomes in a university population. *Sleep Medicine*, 2017, vol. 40, pp. 251.
23. Woo E.H., White P., Lai C.W. Impact of information and communication technology on child health. *J. Pediatric Child Health*, 2016, vol. 52, no. 6, pp. 590–594.
24. Milushkina O.Yu., Markelova S.V., Skoblina N.A., Tatarinchik A.A., Fedotov D.M., Korolik V.V., Al-Sabunchi A.A. Osobennosti obraza zhizni sovremennoi studencheskoi molodezhi. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 308, no. 11, pp. 5–8 (in Russian).
25. Kuchma V.R., Milushkina O.Yu., Bokareva N.A., Skoblina N.A. Modern trends of preventive work in educational institutions. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 6, pp. 107–111 (in Russian).
26. Baranov A.A., Kuchma V.R., Anufrieva E.V., Sokolova S.B., Skoblina N.A., Virabova A.R., Makarova A.Y., Trofimenko E.V. [et al.]. Quality evaluation of healthcare services in schools. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2017, no. 3, pp. 180–194 (in Russian).

Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., Markelova S.V., Tatarinchik A.A., Bokareva N.A., Fedotov D.M. Assessing health risks for schoolchildren and students caused by exposure to educational and entertaining information technologies. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 135–143. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.16.eng

Получена: 12.03.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЗАДАЧАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 61.002 (075.8)

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.17



ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СБОРА И ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ДЕТЕРМИНАНТ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

А.В. Богомолов, С.С. Чикова, Т.В. Зуева

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Россия, 111250
г. Москва, 1-й Краснокурсантский пр., 7

Обеспечение биологической безопасности населения определяется состоянием и подготовленностью системы государственной санитарно-эпидемиологической службы к обнаружению, локализации и ликвидации вспышек инфекций. Увеличение числа угроз совершения биотеррористических актов в отношении человека и распространенности инфекционных болезней обуславливает необходимость повышения оперативности и эффективности санитарно-эпидемиологических расследований за счет оптимизации сбора и обработки информации, необходимой для поддержки принятия решений при установлении основных детерминант эпидемического процесса, причин и условий возникновения и распространения инфекции.

Предложена технология автоматизированной обработки информации для оперативного установления основных детерминант эпидемического процесса, причин и условий возникновения и распространения инфекции с автоматизацией проверки выдвигаемых гипотез на основе методов обобщения результатов независимых исследований.

Верификация предложенных решений осуществлена при санитарно-эпидемиологическом расследовании вспышки дизентерии в организованном коллективе, члены которого проживали компактно на замкнутой территории с организованным питанием. Сравнивались реальная (используемая при установлении основных детерминант эпидемического процесса этих вспышек) система сбора и обработки статистических показателей и система сбора и обработки информации с учетом предлагаемых решений.

Полученные результаты дополняют и развивают имеющийся научно-практический задел в части информатизации санитарно-эпидемиологических исследований, имеют существенное практическое значение, особенно при переходе на электронный документооборот в системе медицинского обеспечения населения. Использование предложенного подхода позволяет в несколько раз сократить временные затраты на обобщение сведений, полученных при проведении санитарно-эпидемиологических расследований, а также существенно повысить достоверность проводимых статистических расчетов при выявлении факторов передачи возбудителя инфекции.

Ключевые слова: санитарно-эпидемиологическое расследование, эпидемиологический анализ, риски здоровью, риски инфекционных заболеваний, очаг инфекционного заболевания, детерминанта эпидемического процесса, возбудитель инфекции, доказательная медицина, медицинская информатика, медицинская кибернетика.

Одной из проблем в области обеспечения биологической безопасности на современном этапе является увеличение числа угроз совершения биотеррористических актов в отношении человека и распространенности инфекционных болезней [1–3]. Однако наиболее распространены неочевидные факты биологического терроризма, когда сложно проследить причинно-следственные связи и определить

террористическую цель применения биологических агентов [4–6].

Задачи предотвращения возникновения и распространения опасных инфекционных болезней, способных вызвать массовые вспышки инфекционных заболеваний и эпидемии, возложены на государственную санитарно-эпидемиологическую службу. В этом аспекте обеспечение биологической

© Богомолов А.В., Чикова С.С., Зуева Т.В., 2019

Богомолов Алексей Валерьевич – доктор технических наук, профессор, заместитель начальника научно-исследовательского испытательного центра войсковой медицины (e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com; тел.: 8 (495) 612-80-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7582-1802>).

Чикова Светлана Семёновна – кандидат медицинских наук, доцент, начальник отдела военной эпидемиологии (e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com; тел.: 8 (495) 612-80-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8765-5832>).

Зуева Татьяна Владимировна – кандидат технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела военной эпидемиологии (e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com; тел.: 8 (495) 612-80-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0981-8102>).

безопасности определяется состоянием и подготовленностью системы государственной санитарно-эпидемиологической службы к обнаружению, локализации и ликвидации вспышек инфекций [2, 7–9]. Для эффективной своевременной разработки и реализации мероприятий по минимизации последствий, локализации и ликвидации вспышек инфекционных заболеваний необходимо обеспечить максимальную оперативность санитарно-эпидемиологических исследований [10, 11]. В условиях сокращения численности санитарно-эпидемиологических учреждений при увеличении числа поднадзорных объектов проблемы кадрового и материально-технического обеспечения актуализируют задачу внедрения информационных технологий поддержки принятия управленческих решений [11–14].

В странах Западной Европы и США широко используются автоматизированные системы контроля уровня и структуры различных нозологических форм инфекционных заболеваний [13–19]. Наиболее часто применяются системы Germ Alert, Germ Watcher, Gideon, RODS, EpidInfo. Анализ показал, что наиболее эффективными с точки зрения решаемых задач являются системы Gideon и EpidInfo, которые предназначены для мониторинга инфекционной заболеваемости и анализа полученных данных. Однако эти системы не могут эффективно использоваться в отечественном здравоохранении, поскольку построены с учетом организационной структуры здравоохранения, учетно-отчетной документации, особенностей медицинского обслуживания населения конкретных стран.

Отечественные автоматизированные системы контроля инфекционной заболеваемости предназначены для учета и контроля документооборота и анализа информации, в том числе об уровне и структуре инфекционной заболеваемости, а также санитарно-эпидемиологическом состоянии объектов надзора. Однако ни одна из этих систем не обеспечивает автоматизированный сбор, обработку и анализ первичной информации непосредственно в очагах массовых инфекционных заболеваний, не позволяет устанавливать основные детерминанты эпидемического процесса и порядок прерывания основных путей и факторов передачи инфекции в организованных коллективах. Проблемными вопросами при создании таких систем являются: необходимость создания алгоритмов для обработки результатов клинического обследования, эпидемиологического анамнеза, а также формализация ряда технологических процессов, связанных с получением первичной информации о заболевании из различных источников [20–23].

Основными составляющими автоматизированных систем информационного обеспечения поддержки принятия решений при проведении санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий являются подсистемы мониторинга опасных инфекционных заболеваний, анализа данных клини-

ческого и лабораторного обследования больных, справочных данных [15–19]. Требуется также наличие возможности моделирования сценариев эпидемии в зависимости от агента заражения, принятых превентивных мер, потенциальных возможностей ликвидации очага инфекции [20–22].

Эффективность противоэпидемических мероприятий и медицинской помощи лицам с инфекционными заболеваниями определяется оперативностью и правильностью клинической и эпидемиологической диагностики, своевременным проведением противоэпидемических мероприятий, что в значительной мере зависит от скорости установления основных детерминант эпидемического процесса и причин возникновения вспышки [6–8, 10–13, 15, 17, 20]. В период пика вспышки и массового поступления больных в медицинское учреждение с характерными клиническими симптомами установление нозологической формы заболевания, причин его возникновения и распространения, как правило, не представляет больших затруднений, особенно в тех случаях, когда регистрируются эпидемические вспышки заболеваний, хорошо известных практическим врачам (шигеллез, грипп, вирусные гепатиты и т.д.). Однако могут встречаться эпидемические вспышки менее известных заболеваний (холера, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, малярия, контагиозные геморрагические вирусные лихорадки и др.), возникшие как в результате естественных причин, так и вследствие биологических террористических актов, когда клиническая картина заболевания не укладывается в какую-либо одну нозологическую форму [10–27]. Поэтому для установления основного механизма и ведущих путей передачи возбудителя при вспышках массовых инфекционных заболеваний важным является использование принципа клинико-синдромальной диагностики (выявления главных симптомов заболевания). Во многом решающее значение для локализации и ликвидации очага массовых инфекционных заболеваний имеют сведения эпидемиологического анамнеза и данные оперативного эпидемиологического анализа [1–10].

Отсутствие в отечественном здравоохранении названных подсистем, адаптированных к особенностям организации сбора и обработки информации при локализации и ликвидации очагов массовых инфекционных заболеваний и учитывающих современные достижения медицинской информатики, обусловило актуальность исследования.

В целях установления основных путей и факторов передачи инфекции участниками санитарно-эпидемиологических исследований параллельно проводятся следующие исследования: выявление больных и лиц, подвергшихся риску заражения, их опрос и осмотр, обработка данных и анализ результатов [23–29]. В основе таких исследований лежит анкетный опрос, который, как правило, является основным инструментом сбора жалоб и симптомов заболевания, позволяющих установить предварительный

диагноз и предположить реализацию того или иного пути передачи возбудителя инфекции; данные эпидемиологического анамнеза; сведения о продуктах питания [30–34].

Цель исследования – повышение эффективности санитарно-эпидемиологических расследований в очагах массовых инфекционных заболеваний за счет оптимизации сбора и обработки информации, необходимой для поддержки принятия решений при установлении основных детерминант эпидемического процесса, причин и условий возникновения и распространения инфекции.

Материалы и методы. В ходе исследований параллельно выполняли выявление больных и лиц, подвергшихся риску заражения, их опрос и осмотр, обработку данных и анализ результатов. Выявление лиц, подвергшихся риску, проводили методом анкетирования с последующей обработкой его результатов.

Поскольку рекомендованные к применению типовые листы опроса заболевших не предполагают автоматизированную обработку результатов опроса, для задач сбора и обработки информации в очаге массового инфекционного заболевания разработаны анкеты-опросники (для острых кишечных инфекций). Анкеты включают сведения о больных и лицах, подвергшихся риску заражения, с возможностью консольного или оптического ввода данных для последующей автоматизированной обработки результатов.

Анкеты-опросники содержат справочно-идентификационную часть, (персональные данные), а также две базовые части, одна из которых заполняется заболевшим, другая – врачом (фельдшером). Для примера частичная выкопировка из анкеты приведена в табл. 1.

Часть опросника, заполняемая заболевшим (или с его слов медицинским персоналом), предполагает указание основных жалоб и сведений эпидемиологического анамнеза. Часть опросника, заполняемая врачом, содержит перечень основных симптомов острых кишечных инфекций (ведущие клинические проявления, характерные для ряда острых кишечных инфекций, таких как дизентерия, вирусный гепатит А, холера, сальмонеллез, иерсиниоз).

Во избежание некорректного заполнения анкет и в целях повышения достоверности анализируемых сведений применяется система предикатов для автоматической проверки корректности заполнения анкет, с помощью которой контролируется ввод данных с предупреждением врача о возможном некорректном вводе информации.

Например высокая температура тела (T_1) не может сочетаться с нормальной (T_2) или пониженной (T_3) температурой. Таким образом, значение предиката $P(T) = if(T_1 = true \text{ and } T_2 = true) \text{ or } (T_1 = true \text{ and } T_3 = true) \text{ or } (T_2 = true \text{ and } T_3 = true) \text{ or } (T_1 = T_2 = T_3)$ «истина» свидетельствует о некорректности указания в анкете сведений о жалобах и симптомах заболевания.

Таблица 1
Бланк анкеты-опросника (фрагмент)

Заполняется пациентом	
1. Жалобы:	
– головная боль	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– общая слабость	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– озноб	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
...	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
2. Участие в каком-либо мероприятии:	
– учения в полевых условиях	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– строительные работы	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– с/х работы	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
...	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
3. Употребление воды:	
– из децентрализованных источников водоснабжения	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– привозной воды	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– из открытых водоемов	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
4. Контакт с инфекционным больным	
<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да	
5. Механические повреждения кожных покровов:	
– укусы комаров	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
...	
– посещение стоматолога	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– инъекции	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
6. Сведения о питании.	
1. Организованное питание по нормам общевойскового пайка:	
<i>1 контрольный день</i>	
– шницель	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– мясо тушеное	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– картофельное пюре	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– гречневая каша	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
...	
<i>2 контрольный день</i>	
...	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
2. Дополнительный перечень продуктов при неорганизованном питании	
– творог	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– сметана	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– кефир	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
...	
Заполняется врачом	
Симптомы	
1. Начало заболевания	
– острое	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– подострое	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– вялотекущее	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
2. Общее состояние больного	
– удовлетворительное	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– средней тяжести	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– тяжелое	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
3. Температура тела	
– резкое повышение температуры	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– до 38 °С	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
– 38 °С и более	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
4. Состояние кожных покровов и слизистых	
...	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
5. Обложенность языка	
...	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
6. Состояние органов пищеварения	
...	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
7. Тахикардия	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
8. Брадикардия	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
9. Понижение АД	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
11. Повышение АД	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
10. Увеличение печени	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
11. Увеличение селезенки	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да
12. Снижение суточного диуреза	<input type="checkbox"/> – нет; <input type="checkbox"/> – да

Алгоритм санитарно-эпидемиологического расследования для установления основных путей и факторов передачи возбудителя с применением разработанных анкет-опросников представлен в виде функциональной модели технологических процессов локализации и ликвидации очага массового инфекционного заболевания и связанных с ней информационных потоков. Функциональная модель выполнена в нотациях Росса (IDEF0), Гейна – Сарсона (DFD) и диаграмм описания деталей процесса (IDEF3) в системе моделирования данных AllFusion Process Modeler 4.1 и представлена в [17, 19].

Обработка данных, отмеченных в анкете (жалоб, симптомов, сведений эпидемиологического анамнеза и сведений о питании), производится с применением технологии обобщения результатов независимых исследований для проверки выдвигаемых гипотез, называемой метаанализом [11, 35–37]. Алгоритмы обработки информации при проведении метаанализа и интерпретации его результатов изложены в [35].

Результаты и их обсуждение. Верификация предложенных решений осуществлена при расследовании причин возникновения нескольких вспышек массовых инфекционных заболеваний. Сравнивались реальная (используемая при установлении основных детерминант эпидемического процесса этих вспышек) система сбора и обработки статистических показателей и система сбора и обработки информации с учетом предлагаемых решений.

В качестве примера рассмотрим результаты расследования вспышки дизентерии в организованном коллективе, члены которого проживали компактно на замкнутой территории с организованным питанием. Количество заболевших – 52 из 160 человек коллектива (общая пораженность 32,5 %): в течение первых суток заболели 13 человек, вторых – 16, третьих – 11, четвертых – 7, пятых – 3, шестых – 2.

При использовании предлагаемых подходов заполнялись листы опроса (анкеты) заболевших и лиц, подвергшихся риску заражения (контрольной группы), которые обрабатывались следующим образом.

В первый день выявления заболевания в базу данных занесены данные анкет как заболевших в этот день, так и не заболевших (лиц контрольной группы). На второй день опрашивались только заболевшие в этот день, здоровые не опрашивались (учитывали данные анкет, заполненных ранее) и т.д. Начиная со второго дня формируется промежуточная суммарная таблица по заболевшим и по контрольной группе.

Пример: в первый день заболело 13 человек, контрольная группа 147 человек; во второй день заболело 16 человек, контрольная группа – 131 человек и т.д. В суммарной таблице по второму дню: количество заболевших – 29 человек, контрольная группа 118 человек. Аналогичные таблицы формируются по результатам каждого дня вспышки до прекращения поступления новых больных. Таким

образом, после ввода данных из листов опроса и их компьютерной обработки автоматизированно формируются следующие отчеты:

1. Количество заболевших по датам заболевания и изоляции, пораженности по подразделениям, суммирование заболевших нарастающим итогом, а также типовой график динамики развития заболевания (по оси абсцисс – даты заболевания, по оси ординат – количество заболевших).

2. Жалобы и симптомы. Ведущими жалобами в рассматриваемом примере являлись: головная боль (71 % заболевших), жажда, сухость во рту – 85 и 98 % соответственно; схваткообразные боли в нижней части живота – 65 %. На тенезмы и диарею жаловались 65 и 100 % заболевших. Результаты представляются таблично и графически.

Основные симптомы: острое начало заболевания, с резким подъемом температуры до 39 °С, состояние заболевших – преимущественно средней тяжести, болезненность и спазм в области сигмовидного отдела кишечника определялись у 77 % обследованных; частый жидкий стул с примесью слизи и крови отмечался у 67 и 46 % соответственно.

Анализ полученных результатов свидетельствует о преобладании жалоб и симптомов, характерных для поражения желудочно-кишечного тракта, что позволяет врачу поставить предварительный диагноз и выдвинуть гипотезу о том, что вспышка связана с реализацией пищевого пути передачи инфекции.

3. Сведения эпидемиологического анамнеза предполагают установление возможных факторов риска, связанных с употреблением воды из децентрализованных источников водоснабжения, недоброкачественных пищевых продуктов, пребыванием на географически удаленных территориях, возможным контактом с инфекционным больным и т.п.

Поскольку в течение инкубационного периода заболевшие не были на выездных мероприятиях, не принимали участия в сельскохозяйственных работах, не употребляли воду из децентрализованных источников водоснабжения, наиболее вероятно, что инфицирование связано с нарушением требований санитарно-эпидемиологических правил при технологических процессах приготовления пищи.

4. Отчеты о питании заболевших и контрольной группы выдаются в форме итоговой таблицы. Выборка перечня блюд из меню-раскладки проводится по решению эпидемиолога. В рассматриваемом случае учитывались два меню-раскладки: за второй и третий день до начала заболевания. Для определения конкретного пищевого продукта – возможного фактора передачи возбудителя проводился факторный эпидемиологический анализ [24].

В итоговой таблице сведений о питании представляются результаты по каждому конкретному продукту из меню-раскладки, включая пораженность (%) лиц, употреблявших продукт, и контрольной группы (лиц, не употреблявших продукт), а также уровень значимости нулевой гипотезы («раз-

личия между заболевшими и контрольной группой отсутствуют»), рассчитываемый с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного критерия Фишера по таблицам кросс-табуляции, составленным для каждого выбранного продукта [35].

При проведении факторного анализа для определения пищевого продукта, явившегося фактором передачи возбудителя заболевания, исследовались две группы: лица, употреблявшие продукт, и контрольная группа (лица, не употреблявшие продукт). В каждой группе выделено число случаев проявления эффекта (возникновения заболевания) при употреблении конкретного пищевого продукта за два дня до появления первых заболевших и число случаев с отсутствием проявления этого эффекта.

Факторный эпидемиологический анализ для определения пищевого продукта, явившегося фактором передачи возбудителя заболевания, проводился в три этапа: расчет уровня значимости нулевой гипотезы, визуализация результатов эпидемиологического анализа, вычисление абсолютного и относительного риска.

По таблицам кросс-табуляции в соответствии с [11, 35] рассчитаны статистические характеристики достоверности проявления эффекта при употреблении конкретного пищевого продукта, которые отображены графически (рисунок).

По оси ординат располагается перечень исследуемых продуктов, а по оси абсцисс откладывается разность показателей проявления заболевания в группе лиц, подвергшихся риску заражения, и в контрольной группе. Отрезки, соединяющие три указанные точки для каждого продукта, характеризуют выраженность проявления заболевания и достоверность выдвинутой гипотезы. Чем правее относительно оси нулевой абсциссы расположен отрезок, тем выше показатель проявления заболевания и его достоверность. При этом считается, что продукт может являться фактором передачи возбудителя, если 95%-ный доверительный интервал располагается строго справа от оси нулевой абсциссы.

Так, по результатам исследований можно сделать вывод, что из продуктов меню-раскладки первого исследуемого дня наиболее выраженный эффект, состоящий в том, что продукт является фактором передачи возбудителя, проявился при употреблении люля-кебаба, сыра, супа картофельного и пельменей; при употреблении шницеля, гречневой каши, макаронника, салата, ромштекса и гуляша эффект проявился нечетко, а при употреблении мяса тушеного, пюре, масла, молока и щей эффект отсутствует.

Из продуктов меню-раскладки за второй исследуемый день наиболее выраженный эффект проявился при употреблении салата овощного и бефстроганов. В остальных случаях эффект выражен не явно или отсутствует.

Для подтверждения полученных результатов рассчитан абсолютный и относительный риск заболевания при употреблении вышеуказанных продуктов

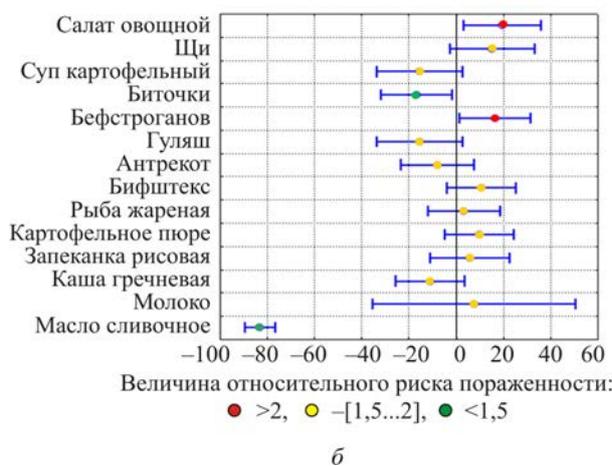
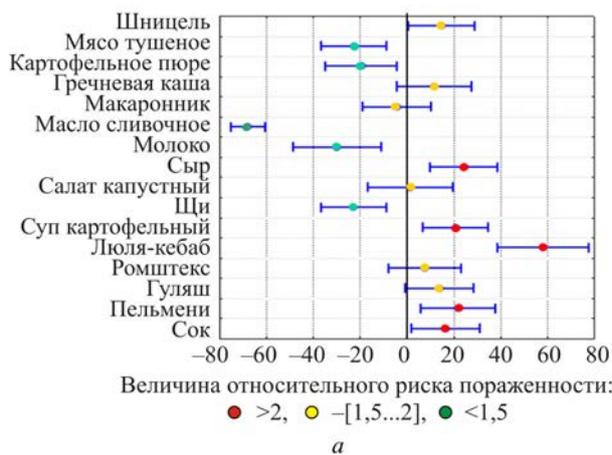


Рис. Визуализация результатов факторного эпидемиологического анализа: а – первый день исследования, фрагмент; б – второй день исследования, фрагмент

(табл. 2). Самые высокие показатели абсолютного и относительного риска – у люля-кебаба и сыра.

На второй день исследования самые высокие показатели абсолютного и относительного риска были у салата и бефстроганов. Но уровень значимости нулевой гипотезы для салата овощного $p = 0,09$ и бефстроганов $p = 0,08$, то есть больше критического значения, которое составляет $0,05$.

Таким образом, эпидемиологический анализ по факторам риска, основанный на анализе таблиц кросс-табуляции и визуализации его результатов, позволил на первых двух этапах анализа (определение уровня значимости нулевой гипотезы и визуализации результатов исследований) сократить количество продуктов – вероятных факторов передачи инфекции – на 64 %, а на третьем этапе (вычисление абсолютного и относительного риска) – еще на 30 %. Установлено, что из 28 продуктов – потенциальных факторов риска, наиболее вероятными являются четыре (люля-кебаб, сыр, суп картофельный и пельмени).

Полученные результаты соответствуют материалам расследования вспышки и подтверждены лабораторно.

Показатели пораженности, абсолютного и относительного риска развития заболевания при употреблении пищевых продуктов по меню-раскладкам за два дня до появления первых заболевших (фрагмент)

Наименование продукта	Пораженность, %		Уровень значимости нулевой гипотезы	Абсолютный риск	Относительный риск
	в группе лиц, употреблявших продукт	в контрольной группе			
<i>Первый день</i>					
Шницель	38,71	23,88	0,07	14,83	1,62
Мясо тушеное	21,25	43,75	0,001	-22,5	0,49
Макаронник	30,49	34,62	0,47	-4,13	0,88
Масло коровье	32,08	100	0,019	-67,92	0,32
Молоко коровье	26,56	56,25	0,0006	-29,69	0,47
Сыр	46,38	21,98	0,0019	24,4	2,11
Люля-кебаб	85,71	27,4	0,0008	58,31	3,13
Ромштекс	37,5	29,81	0,42	7,69	1,26
Гуляш	40,28	26,14	0,083	14,14	1,54
Пельмени	47,17	25,23	0,009	21,94	1,87
<i>Второй день</i>					
Салат овощной	35,56	16	0,09	19,56	2,22
Биточки	20	36,67	0,03	-16,67	0,55
Бефстроганов	36,67	20	0,08	16,67	1,83
Гуляш	29,03	44,44	0,05	-15,41	0,65
Антрекот	27,08	34,82	0,25	-7,74	0,78
Молоко коровье	32,69	25	0,82	7,69	1,31
Масло коровье	16,92	100	0	-83,08	0,17

Аналогичным образом при необходимости проверяются другие гипотезы о возможных причинах инфицирования.

Таким образом, обработка результатов анкетирования позволяет оперативно определить возможный фактор передачи возбудителя заболевания, что существенно для проведения санитарно-эпидемиологических исследований.

Полученные оценки показали, что временные затраты эпидемиолога, связанные со сбором информации о клинических проявлениях заболевания и данных эпидемиологического анамнеза, составляют в среднем 20–30 минут на одного больного. При массовом поступлении больных (15–25 человек в день) для создания аналитических таблиц, обобщения и анализа информации требуется в среднем 2–3 часа.

Исследования показали, что использование предложенного подхода позволяет существенно сократить временные затраты на обобщение полученных сведений – более чем в 60 раз (с 3 часов до 3 минут), а также существенно повысить достоверность проводимых статистических расчетов за счет одновременного использования нескольких взаимодополняющих статистических методов. Наиболее существенный выигрыш во времени получается при реализации оптического ввода формализованных анкет-опросников.

Полученные результаты дополняют и развивают имеющийся научно-практический задел в части информатизации санитарно-эпидемиологических исследований, имеют существенное практическое значение, особенно при переходе на электронный документооборот в системе медицинского обеспечения населения.

Предлагаемая информатизация поддержки принятия решений при проведении санитарно-эпидемиологических расследований за счет оптимизации сбора и обработки информации, необходимой для установления основных детерминант эпидемического процесса, причин и условий возникновения и распространения инфекции, позволяет:

- повысить оперативность подготовки данных для факторного эпидемиологического анализа и оперативность выявления факторов, определяющих риск заражения и заболевания людей, установления ведущих путей передачи инфекции;

- обеспечить достоверность полученных результатов.

Выводы. Приоритетными направлениями оптимизации процессов сбора и обработки информации при проведении санитарно-эпидемиологических расследований в очагах массовых инфекционных заболеваний является обеспечение оперативного эпидемиологического анализа для поддержки принятия решений при установлении основных детерминант эпидемического процесса.

Анкета-опросник для сбора первичной информации о больных и лицах, подвергшихся риску заражения, адаптированная для последующей обработки с применением компьютерных технологий, является основой для структурирования данных при установлении предварительного диагноза острых кишечных инфекций. Она содержит достаточный объем первичной информации о заболевших, позволяющей объективно оценить состояние здоровья отдельного респондента и получить обобщающие показатели по группе обследованных.

Автоматизация обработки результатов анкетирования, основанная на реализации оптического ввода информации с автоматической первичной проверкой ее корректности на основе системы предикатов и последующей визуализацией результатов статистической обработки данных, обеспечивает существенное сокращение времени и повышение достоверности исходных данных, необходимых для поддержки принятия решений при проведении санитарно-эпидемиологических расследований.

Предложенные компьютерные технологии сбора и обработки информации при проведении санитарно-эпидемиологических расследований позволяют существенно

повысить оперативность сбора и обработки исходной информации, обеспечить достоверность анализа данных при установлении основных детерминант эпидемического процесса (за счет одновременного использования нескольких взаимодополняющих статистических методов) и сократить время принятия управленческих решений по противоэпидемической защите населения и ликвидации последствий биотерроризма.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Салагай О.О. Борьба с инфекционными заболеваниями в Европейском союзе: правая ретроспектива и современность // Право и политика. – 2015. – № 3. – С. 327–333.
2. Дятлов И.А., Тюрин Е.А. Государственная санитарно-эпидемиологическая служба в обеспечении биологической безопасности // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 2. – С. 31–35.
3. Implementation and evaluation of an automated surveillance system to detect hospital outbreak / A. Stachel, G. Pinto, J. Stelling, Y. Fulmer, B. Shopsin, K. Inglima, M. Phillips // *Am. J. Infect. Control.* – 2017. – Vol. 45, № 12. – P. 1372–1377. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.06.031
4. Empirical Study on the Impact of a Tactical Biosurveillance Information Visualization on Users' Situational Awareness / V.V. Kettelhut, T.C. Van schooneveld, J.C. McClay, D.F. Mercer, A. Fruhling, J.L. Meza // *Mil. Med.* – 2017. – № 182. – P 322–329. DOI: 10.7205/MILMED-D-16-00143
5. Хаустова Н.А., Соколова С.Н. Безопасность современного общества: нанотехнология и биотерроризм // *Вісник Палескага дзяржаўнага ўніверсітэта. Серыя грамадскіх і гуманітарных навук.* – 2015. – № 1. – С. 46–50.
6. Пухов А.А. Биотерроризм и биодиверсионная деятельность как угрозы национальной безопасности Республики Беларусь на современном этапе // *Вестник Барановичского государственного университета. Серия: Исторические науки и археология. Экономические науки. Юридические науки.* – 2016. – № 4. – С. 132–137.
7. Применение биологического оружия – реалии современного мира / П.П. Коновалов, О.В. Арсентьев, А.Л. Буянов, С.М. Бекмурзов // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2015. – № 4. – С. 79–84.
8. Anthrax: Where Margins are Merging between Emerging Threats and Bioterrorism / D. Banerjee, B. Chakraborty, V. Chakraborty // *Indian J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 62, № 5. – P. 456–458. DOI: 10.4103/ijd.IJD_378_17
9. Проблемы противодействия биологическому терроризму на современном этапе / Г.Г. Онищенко, А.В. Топорков, А.В. Липницкий, Д.В. Виктор // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2016. – № 1. – С. 24–31.
10. Chen X., Chughtai A.A., MacIntyre C.R. A Systematic Review of Risk Analysis Tools for Differentiating Unnatural From Natural Epidemics // *Mil. Med.* – 2017. – Vol 182, № 11. – P. 1827–1835. DOI: 10.7205/MILMED-D-17-00090
11. Максимов И.Б., Столяр В.П., Богомолов А.В. Прикладная теория информационного обеспечения медико-биологических исследований. – М.: Бином, 2013. – 311 с.
12. Содержание и последовательность профессиональных действий эпидемиолога при расследовании вспышек и эпидемий кишечных инфекций / Ю.П. Солодовников, А.В. Иваненко, Н.В. Ефремова, Н.Н. Филатов, В.М. Глиненко, Г.Ф. Самчук, Н.С. Ушакова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2008. – № 1. – P. 101–105.
13. Marx V. High-security labs: Life in the danger zone // *Nature.* – 2014. – Vol. 505, № 7483. – P. 437–441. DOI: 10.1038/505437a
14. Супотницкий М.В. Распознавание искусственно вызванных вспышек инфекционных болезней // *Актуальная инфектология.* – 2014. – № 2. – С. 116–141.
15. Герасимов А.Н., Полибин Р.В. Программное обеспечение эпидемиологического анализа: использование и обучение // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2014. – № 5. – С. 75–78.
16. Enhancing Laboratory Response Network Capacity in South Korea / J.T. Parker, A.C. Juren, L. Lowe, S. Santibañez, G.E. Rhie, T.L. Merlin // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 13. – P. 120–124. DOI: 10.3201/eid2313.170348
17. Богомолов А.В., Зуева Т.В., Чикова С.С. Информационно-логическая модель процессов сбора и обработки информации при локализации и ликвидации очагов инфекционных заболеваний // *Программные продукты, системы и алгоритмы.* – 2018. – № 1. – С. 7–13. DOI: 10.15827/2311-6749.18.1.2
18. Translation of Real-Time Infectious Disease Modeling into Routine Public Health Practice / D.J. Muscatello, A.A. Chughtai, A. Heywood, L.M. Gardner, D.J. Heslop, C.R. MacIntyre // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 1–8. DOI: 10.3201/eid2305.161720
19. Зуева Т.В. Структурный системный анализ процессов сбора и обработки информации при проведении санитарно-эпидемиологических расследований в воинских коллективах // *Информатика и системы управления.* – 2008. – № 2. – С. 74–76.
20. Противодействие инфекциям в эпоху современных угроз / К.В. Жданов, С.М. Захаренко, Н.И. Львов, К.В. Козлов // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2017. – Т. 23, № 6. – P. 85–91.
21. Инфекционные болезни и проблемы биологической безопасности / Е.С. Белозеров, Л.М. Киселева, В.И. Мидленко, А.А. Кузьмина, С.М. Романенко, Е.Н. Резникова // *Ульяновский медико-биологический журнал.* – 2016. – № 3. – P. 8–15.
22. Гаврилова О.Н., Касымова Р.О. Угрозы и подходы к совершенствованию эпиднадзора в Кыргызской Республике как элемента биобезопасности // *Здравоохранение Кыргызстана.* – 2017. – № 4. – С. 22–25.

23. Покровский В.И., Брико Н.И. Эпидемиологические исследования – основа клинической эпидемиологии и доказательной медицины // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 5. – С. 4–8.
24. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе / Е.Д. Савилов, Л.М. Мамонтова, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 112 с.
25. Герасимов А.Н. Математические модели и эпидемиологический анализ // Вестник РАМН. – 2010. – № 12. – С. 23–26.
26. Завриев С.К., Колесников А.В. Риски и угрозы в сфере биобезопасности: анализ проблем и поиск решений в современных условиях // Мировая экономика и международные отношения. – 2015. – № 9. – С. 57–68.
27. Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006–2015) / L. Willem, F. Verelst, J. Bilcke, N. Hens, P. Beutels // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 612–619. DOI: 10.1186/s12879-017-2699-8
28. Расулов Д.Г. Биологический терроризм как система // Вестник Таджикского национального университета. Серия социально-экономических и общественных наук. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 280–285.
29. Международные правовые акты, закрепляющие основы деятельности в борьбе с биотерроризмом / П.П. Коновалов, О.В. Арсентьев, А.Л. Буянов, Н.В. Шперлинг // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 1. – С. 116–124.
30. Sammarco M.L., Ripabelli G., Tamburro M. Molecular epidemiology of infectious diseases: analytical methods and results interpretation // Ann Ig. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 10–45. DOI: 10.7416/ai.2014.1956
31. The Epidemiology of Foodborne Botulism Outbreaks: A Systematic Review / S. Fleck-DeRderian, M. Shankar, A.K. Rao, K. Chatham-Stephens, S. Adjei, J. Sobel, M.I. Meltzer, D. Meaney-Delman, S.K. Pillai // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 27, № 66. – P. 73–81. DOI: 10.1093/cid/cix846
32. Vinarti R., Hederman L. A Knowledge-Base for a Personalized Infectious Disease Risk Prediction System // Stud. Health Technol. Inform. – 2018. – № 247. – P. 531–535.
33. Advancing the Use of Emergency Department Syndromic Surveillance Data, New York City, 2012–2016 / R. Lall, J. Abdelnabi, S. Ngai, H.B. Parton, K. Saunders, J. Sell, A. Wahnich, D. Weiss, R.W. Mathes // Public. Health Rep. – 2017. – Vol. 132, № 7. – P. 23–30. DOI: 10.1177/0033354917711183
34. A new method for assessing the risk of infectious disease outbreak / Y. Liao, B. Xu, J. Wang, X. Liu // Sci. Rep. – 2017. – № 9. – P. 7. DOI: 10.1038/srep40084
35. Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Математическое обеспечение метаанализа результатов независимых экспериментальных медико-биологических исследований // Информатика и системы управления. – 2011. – № 4. – С. 65–74.
36. Экспертно-аналитическое обоснование приоритетных направлений совершенствования системы предупреждения биологических террористических актов / А.В. Богомолов, Т.В. Зуева, С.С. Чикова, М.С. Голосовский // Информатика и системы управления. – 2009. – № 4. – С. 134–136.
37. Оценка кумулятивных эффектов влияния пилотажных перегрузок на шейный отдел позвоночника методом метаанализа / И.В. Бухтияров, Ю.А. Кукушкин, А.В. Богомолов, А.Ю. Васильев, В.В. Ядов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2001. – Т. 35, № 3. – С. 18–24.

Богомолов А.В., Чикова С.С., Зуева Т.В. Информационные технологии сбора и обработки информации при установлении детерминант эпидемических процессов // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 144–153. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.17

UDC 61.002 (075.8)

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.17.eng

Read
online



INFORMATION TECHNOLOGIES FOR DATA COLLECTION AND PROCESSING WHEN ESTABLISHING DETERMINANTS OF EPIDEMIC PROCESSES

A.V. Bogomolov, S.S. Chikova, T.V. Zueva

State Research Institute for Military Medicine, 7, 1st Krasnokursantsky proezd, Moscow, 111250, Russian Federation

Providing biological safety of population is determined by a current situation with the state sanitary-epidemiologic system and its being ready to detect, localize and eliminate infective episodes. As threats of bioterrorism attacks against people are growing and infectious diseases are becoming more widely spread, it calls for greater efficiency of sanitary-epidemiologic examinations due to optimized collection and processing of data that are necessary for decision making related to revealing basic determinants of an epidemic process, as well as causes and conditions for infection occurrence and spread.

The paper dwells on a technology for automated data processing that helps to efficiently reveal all determinants of an epidemic process, and causes and conditions for infection occurrence and spread. The technology also allows automated checking of all proposed hypotheses basing on generalization of results obtained via independent research.

Proposed solutions are verified within a sanitary-epidemiologic examination that focused on dysentery episode in an organized team with its members staying on a closed territory and having their meals provided for them at a canteen. The

authors compared an already existing system for collection and processing of statistical data (applied to reveal basic determinants of an epidemic process) and a proposed system for data collection and processing.

Obtained results supplement and develop existing theoretical and practical achievements as regards IT implementation into sanitary-epidemiologic examinations; they have considerable practical significance especially bearing in mind a future transition to electronic circulation of documents within public healthcare and medical provision. When applied, a proposed approach allows considerable reduction in time spent on generalization of data obtained via sanitary-epidemiologic examinations as well as a significant increase in validity of accomplished statistical calculations necessary to reveal factors that cause infectious agent transmission.

Key words: sanitary-epidemiologic examination, epidemiological analysis, health risks, infectious diseases risks, infection focus, determinant of an epidemic process, infectious agent, evidence-based medicine, medical information science, medical cybernetics.

References

1. Salagay O.O. Infectious disease control in the European Union: legal retrospective and modernity. *Pravo i politika*, 2015, no. 3, pp. 327–333. DOI: 10.7256/1811-9018.2015.3.14601 (in Russian).
2. Dyatlov I.A., Tyurin Ye.A. The public sanitary epidemiologic service supporting biological safety. *Zdravookhraniye Rossiyskoy Federatsii*, 2013, no. 2, pp. 31–35 (in Russian).
3. Stachel A., Pinto G., Stelling J., Fulmer Y., Shopsin B., Inglima K., Phillips M. Implementation and evaluation of an automated surveillance system to detect hospital outbreak. *Am. J. Infect. Control.*, 2017, vol. 45, no. 12, pp. 1372–1377. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.06.031
4. Kettelhut V.V., Vanschooneveld T.C., McClay J.C., Mercer D.F., Fruhling A., Meza J.L. Empirical Study on the Impact of a Tactical Biosurveillance Information Visualization on Users' Situational Awareness. *Mil. Med.*, 2017, no. 182, pp. 322–329. DOI: 10.7205/MILMED-D-16-00143
5. Khaustova N.A., Sokolova S.N. Safety of Modern Society: Nanotechnology and Bioterrorism. *Vesnik Paleskaga dzyarzhainaga universiteta. Seryya gramadskikh i gumanitarnykh navuk*, 2015, no. 1, pp. 46–50 (in Russian).
6. Pukhov A.A. Bioterrorism and biodiversionary activity as threats to national security of the Republic of Belarus at present time. *Vestnik Baranovichskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Istoricheskiye nauki i arkheologiya, Ekonomicheskkiye nauki, Yuridicheskkiye nauki*, 2016, no. 4, pp. 132–137 (in Russian).
7. Kononov P.P., Arsent'yev O.V., Buyanov A.L., Bekmurzov S.M. The use of biological weapons – realities of the contemporary world. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*, 2015, no 4, pp. 79–84 (in Russian).
8. Banerjee D., Chakraborty B., Chakraborty B. Anthrax: Where Margins are Merging between Emerging Threats and Bioterrorism. *Indian J. Dermatol.*, 2017, vol. 62, no. 5, pp. 456–458. DOI: 10.4103/ijd.IJD_378_17
9. Onishchenko G.G., Toporkov A.V., Lipnitskiy A.V., Viktorov D.V. Problems of counteraction to biological terrorism at the present stage. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniy*, 2016, no. 1, pp. 24–31 (in Russian).
10. Chen X., Chughtai A.A., MacIntyre C.R. A Systematic Review of Risk Analysis Tools for Differentiating Unnatural From Natural Epidemics. *Mil. Med.*, 2017, vol. 182, no. 11, pp. 1827–1835.
11. Maksimov I.B., Stolyar V.P., Bogomolov A.V. Prikladnaya teoriya informatsionnogo obespecheniya mediko-biologicheskikh issledovaniy [Applied theory of information provision for medical and biological research]. Moscow, Binom Publ., 2013, 311 p. (in Russian).
12. Solodovnikov Yu.P., Ivanenko A.V., Yefremova N.V., Filatov N.N., Glinenko V.M., Samchuk G.F., Ushakova N.S. Soderzhanie i posledovatel'nost' professional'nykh deystvii epidemiologa pri rassledovanii vspyshek i epidemii kishhechnykh infektsii [Contents and sequence of necessary steps an epidemiologist is to make when examining episodes and epidemics of enteric infections]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2008, no. 1, pp. 101–105 (in Russian).
13. Marx V. High-security labs: Life in the danger zone. *Nature*, 2014, vol. 505, no. 7483, pp. 437–441. DOI: 10.1038/505437a
14. Supotnitskii M.V. Recognition of Artificially Induced Outbreaks of Infectious Diseases. *Aktual'naya infektologiya*, 2014, no. 2, pp. 116–141 (in Russian).
15. Gerasimov A.N., Polibin R.V. Software for epidemiological analysis: Use and training. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy*, 2014, no. 5, pp. 75–78 (in Russian).
16. Parker J.T., Juren A.C., Lowe L., Santibañez S., Rhie G.E., Merlin T.L. Enhancing Laboratory Response Network Capacity in South Korea. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 13, pp. 120–124. DOI: 10.3201/eid2313.170348
17. Bogomolov A.V., Zuyeva T.V., Chikova S.S. Informatsionno-logicheskaya model' protsessov sbora i obrabotki informatsii pri lokalizatsii i likvidatsii ochagov infektsionnykh zabolevaniy [Information and logic model for data collection and processing during localizing and eliminating infections foci]. *Programmnyye produkty, sistemy i algoritmy*, 2018, no. 1, pp. 7–10. DOI: 10.15827/2311-6749.18.1.2 (in Russian).

© Bogomolov A.V., Chikova S.S., Zueva T.V., 2019

Aleksei V. Bogomolov – Doctor of Technical Sciences, Professor, Deputy Head of the Research and Testing Center for Military Medicine (e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com; tel.: +7(495)612-80-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7582-1802>).

Svetlana S. Chikova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department for Military Epidemiology (e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com; tel.: +7(495)612-80-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8765-5832>).

Tatyana V. Zueva – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher at the Department for Military Epidemiology (e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com; tel.: +7(495)612-80-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0981-8102>).

18. Muscatello D.J., Chughtai A.A., Heywood A., Gardner L.M., Heslop D.J., MacIntyre C.R. Translation of Real-Time Infectious Disease Modeling into Routine Public Health Practice. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 5, pp. 1–8. DOI: 10.3201/eid2305.161720
19. Zuyeva T.V. Strukturnyi sistemnyi analiz protsessov sbora i obrabotki informatsii pri provedenii sanitarno-epidemiologicheskikh rassledovaniy v voinskikh kollektivakh [Structural systemic analysis of data collection and processing when conducting sanitary-epidemiologic examinations in military teams]. *Informatika i sistemy upravleniya*, 2008, no. 2, pp. 74–76 (in Russian).
20. Zhdanov K.V., Zakharenko S.M., L'vov N.I., Kozlov K.V. Counteracting infections in the age of current threats. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*, 2017, vol. 23, no. 6, pp. 85–91 (in Russian).
21. Belozerov Ye.S., Kiseleva L.M., Midlenko V.I., Kuz'mina A.A., Romanenko S.M., Reznikova Ye. N. Infectious diseases and problems of biosafety. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*, 2016, no. 3, pp. 8–15 (in Russian).
22. Gavrilova O.N., Kasymova R.O. Threats and approaches to improving epidemiological surveillance in the Kyrgyz republic as an element of biosecurity. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana*, 2017, no. 4, pp. 22–25 (in Russian).
23. Pokrovskii V.I., Briko N.I. Epidemiological studies are the basis for clinical epidemiology and evidence-based medicine. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*, 2008, no. 5, pp. 4–8 (in Russian).
24. Savilov Ye.D., Mamontova L.M., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N. Primeneniye statisticheskikh metodov v epidemiologicheskoy analize [Application of statistical techniques in epidemiologic analysis]. Moscow, MEDpress-inform, 2004, 112 p. (in Russian).
25. Gerasimov A.N. Mathematical models and epidemiological analysis. *Vestnik RAMN*, 2010, no. 12, pp. 23–26 (in Russian).
26. Zavriyev S.K., Kolesnikov A.V. Risks and Threats in Biosecurity Area: Problem Analysis and Search for Optimal Solutions in Contemporary Conditions. *Mirovaya ekonomika i mezhdunarodnyye otnosheniya*, 2015, no. 9, pp. 57–68 (in Russian).
27. Willem L., Verelst F., Bilcke J., Hens N., Beutels P. Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006–2015). *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 612–619. DOI: 10.1186/s12879-017-2699-8
28. Rasulov D.G. Biologicheskii terrorizm kak Sistema [Biological terrorism as a specific system]. *Vestnik Tadzhikskogo natsional'nogo universiteta. Seriya sotsial'no-ekonomicheskikh i obshchestvennykh nauk*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 280–285 (in Russian).
29. Konovalov P.P., Arsent'yev O.V., Buyanov A.L., Shperling N.V. International legal acts fixing basis of activity in fight with bioterrorism. *Permskii meditsinskii zhurnal*, 2015, vol. 32, no. 1, pp. 116–124 (in Russian).
30. Sammarco M.L., Ripabelli G., Tamburro M. Molecular epidemiology of infectious diseases: analytical methods and results interpretation. *Ann Ig.*, 2014, vol. 26, no. 1, pp. 10–45. DOI: 10.7416/ai.2014.1956
31. Fleck-DeRderian S., Shankar M., Rao A.K., Chatham-Stephens K, Adjei S., Sobel J., Meltzer M.I., Meaney-Delman D., Pillai S.K. The Epidemiology of Foodborne Botulism Outbreaks: A Systematic Review. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 27, no. 6, pp. 73–81. DOI: 10.1093/cid/cix846
32. Vinarti R., Hederman L. A Knowledge-Base for a Personalized Infectious Disease Risk Prediction System. *Stud Health Technol. Inform.*, 2018, no. 247, pp. 531–535.
33. Lall R., Abdelnabi J., Ngai S., Parton H.B., Saunders K., Sell J., Wahnich A., Weiss D., Mathes R.W. Advancing the Use of Emergency Department Syndromic Surveillance Data, New York City, 2012–2016. *Public. Health Rep.*, 2017, vol. 132, no. 7, pp. 23–30. DOI: 10.1177/0033354917711183
34. Liao Y., Xu B., Wang J., Liu X. A new method for assessing the risk of infectious disease outbreak. *Sci. Rep.*, 2017, no. 9, pp. 7. DOI: 10.1038/srep40084
35. Bogomolov A.V., Kukushkin Yu.A. Mathematical support for meta-analysis of independent experimental biomedical research. *Informatika i sistemy upravleniya*, 2011, no. 4, pp. 65–74 (in Russian).
36. Bogomolov A.V., Zuyeva T.V., Chikova S.S., Golosovskiy M.S. Ekspertno-analiticheskoye obosnovaniye prioritnykh napravleniy sovershenstvovaniya sistemy preduprezhdeniya biologicheskikh terroristicheskikh aktov [Expert and analytic substantiation for priorities in development of a system aimed at preventing biological terrorist attacks]. *Informatika i sistemy upravleniya*, 2009, no. 4, pp. 134–136 (in Russian).
37. Bukhtiyarov I.V., Kukushkin Yu.A., Bogomolov A.V., Vasilyev A.Yu., Yadov V.V. Mera-analysis of the cumulative effects of piloting g-loads on the cervical vertebrae. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*, 2001, vol. 35, no. 3, pp. 18–24 (in Russian).

Bogomolov A.V., Chikova S.S., Zueva T.V. Information technologies for data collection and processing when establishing determinants of epidemic processes. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 144–153. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.17.eng

Получена: 18.02.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019



ОЦЕНКА РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ ВЗРОСЛЫХ ПРИ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ОБУЧЕНИЯ И АККЛИМАТИЗАЦИИ

Р.С. Рахманов¹, Н.Н. Потехина¹, А.В. Тарасов², И.Н. Колдунов²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1

²Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия, г. Калининград, ул. А. Невского, 14

Совершенствование подходов к определению факторов риска и снижению заболеваемости внебольничной пневмонией остается актуальной проблемой профилактической медицины, в частности, методология анализа рисков здоровью населения, связанных с негативным воздействием неблагоприятных факторов среды обитания.

Оценена заболеваемость внебольничной пневмонией в исходно здоровых организованных коллективах курсантов при влиянии комплекса факторов, связанных с адаптацией организма к условиям обучения в высших военных учебных заведениях и акклиматизацией к морскому климату Калининградского анклава.

С использованием технологии эпидемиологического анализа оценили заболеваемость внебольничной пневмонией в двух образовательных учреждениях с различными условиями обучения. Определили особенности регистрации заболеваний среди обучающихся из числа местного населения и приезжих. Провели сравнительный анализ годовой заболеваемости на I курсе.

Заболеваемость на I и II курсах была достоверно выше, чем на последующих. Основная доля приходилась на лиц, обучающихся на I курсе, что доказывало значимость фактора адаптации к условиям обучения. Уровень заболеваемости у лиц из числа приезжих был выше, что определяло значение фактора акклиматизации к конкретным климатопогодным условиям. Более высокие значения заболеваемости в коллективе с худшими условиями обучения на I и II курсах подтверждали значение условий обучения как факторов риска внебольничной пневмонии. Вероятно, две волны подъема годовой заболеваемости у лиц, обучающихся на I курсе, обуславливались как факторами формирования коллективов, так и сезонными факторами.

Регистрация заболеваний на каждом курсе определяет проведение анализа заболеваемости внебольничной пневмонией для выявления возможных «частных» факторов риска и осуществления дифференцированной профилактики на каждом курсе.

Ключевые слова: образовательные учреждения, курсанты, внебольничная пневмония, заболеваемость, когорты наблюдения, относительный риск.

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее социально значимых заболеваний среди гражданского населения и военнослужащих [1–3]. По данным Роспотребнадзора в 2017 г. заболеваемость населения составила 412,32 случая на 100 тысяч населения¹. Если на фоне снижения заболеваемости гриппом регистрировалось снижение заболеваемости вирусной пневмонией в два раза по сравнению с предыдущим годом, то число случаев ВП бактериальной этиологии практически не претерпело изменений, показатель заболеваемости был на 4,3 % выше показателя 2016 г.

Группами риска по ВП являются дети: максимальный показатель заболеваемости ВП наблюдался для возрастной группы 1–2 года (1470,06 на 100 тысяч населения данной возрастной группы) [4], у взрослых с хронической патологией верхних дыхательных путей, избыточной массой тела, сахарным диабетом, хроническими болезнями легких и печени, а также у пополнения, прибывающего в войска [2, 5]. В коллективах студентов и курсантов, обучающихся в вузах, отмечена значимость фактора адаптации к условиям обучения и акклиматизации [6–12], к усло-

© Рахманов Р.С., Потехина Н.Н., Тарасов А.В., Колдунов И.Н., 2019

Рахманов Рофаиль Салыхович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены (e-mail: raf53@mail.ru; тел.: 8 (910) 792-89-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1531-5518>).

Потехина Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены (e-mail: nn-potechina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6519-5513>).

Тарасов Андрей Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины (e-mail: drup1@yandex.ru; тел.: 8 (911) 468-15-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5749-1216>).

Колдунов Иван Николаевич – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии (e-mail: drup1@yandex.ru; тел.: 8 (952) 054-76-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7845-0800>).

¹ 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.

виям профессионального обучения [11]. Для иностранных студентов, обучающихся в военном вузе, определено время риска подъема заболеваемости ВП [6]; показана роль сезонной акклиматизации респираторной системы организма (особенно с сентября к октябрю) в увеличении нагрузки на респираторную систему, сопровождающаяся повышенной заболеваемостью органов дыхания [12]. Вместе с тем дифференцированный анализ заболеваемости ВП у курсантов в особом погодноклиматическом регионе только при адаптации к условиям обучения, а также адаптации и акклиматизации к ним не проводился.

Для профилактики ВП проводится иммунизация против пневмококковой инфекции как детей в рамках национального календаря профилактических прививок (13-валентная конъюгированная вакцина «Превенар-13»), так и взрослого населения из групп риска (23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина), которые показывают свою эффективность [13, 14]. Проведение комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий способствовало и снижению заболеваемости ВП среди военнослужащих, проходящих службу по призыву (ВПСП), с 69,6 ‰ в 2010 г. до 27,2 ‰ в 2017 г., то есть в 2,6 раза. Однако этот уровень заболеваемости все еще очень высок в сравнении с заболеваемостью военнослужащих по контракту (5,3 ‰) и населения в целом (8,8 ‰) в настоящее время [15].

Таким образом, совершенствование подходов к определению факторов риска и снижения заболеваемости ВП остается актуальной проблемой профилактической медицины. На необходимость разработки и реализации программ по предупреждению возникновения заболеваний органов дыхания, моделирования критериев формирования групп риска по развитию бронхолегочной патологии указывают и другие авторы [6, 12]. Среди таких механизмов – методология анализа рисков здоровью населения, связанных с негативным воздействием неблагоприятных факторов среды обитания [16].

Цель исследования – оценить заболеваемость ВП в исходно здоровых организованных коллективах курсантов при влиянии комплекса факторов, связанных с адаптацией организма к условиям обучения в высших военных учебных заведениях (ввуз) и акклиматизацией к морскому климату Калининградского анклава.

Задачи:

1. С использованием технологии эпидемиологического анализа провести оценку заболеваемости внебольничной пневмонией в двух военно-образовательных учреждениях высшего образования с различными условиями обучения.

2. Оценить влияние процессов акклиматизации на заболеваемость ВП среди обучающихся в ввузах как из числа местного населения, так и приезжих в Калининградский анклав.

3. Провести сравнительный анализ годовой заболеваемости ВП среди первокурсников двух учебных заведений.

4. Определить относительный риск заболеваемости ВП в коллективах с различными по степени выраженности синергичными факторами обитания.

Материалы и методы. Проведены когортные исследования в двух образовательных учреждениях высшего образования Калининградской области.

Осуществлен ретроспективный сравнительный анализ заболеваемости ВП в двух военных образовательных учреждениях высшего образования за пять лет (сентябрь 2012 г. – июль 2017 г.) в одинаковых условиях влияния климата Балтийского моря. До прибытия и в начальный период пребывания в коллективах профилактическая вакцинация против ВП не проводилась. Коллективы отличались по ряду параметров: подготовка специалистов по предназначению, гигиенические условия размещения, организация питания и количество обучающихся из числа местного населения и приезжих в данный регион. В первом доли лиц из числа местного населения и приезжих составляли 57,7 и 42,3 %, во втором – 13,2 и 86,8 % соответственно.

Лица первого коллектива размещались в типовых зданиях современной постройки, в спальном помещении воздушный куб на одного человека на I курсе составлял 16,3 м³, на втором – 9,9 м³. Лица второго коллектива размещались в зданиях, построенных в 20–30 гг. XX в. (нетиповые, с подвальными помещениями). В спальнях помещений располагалось по 20 человек, воздушный куб на одного человека на I и II курсах составлял 9,6 м³; возможным было снижение температуры до 16–18 °С в конце сентября – начале октября, регистрировалась повышенная влажность.

Организация питания осуществлялась с применением аутсорсинга (выбор блюд из 3–4 наименований на каждый прием пищи) и котлового питания согласно раскладке продуктов (одно блюдо).

Оценили уровни заболеваемости (на одну тысячу человек, ‰) по курсам (I–V) с определением особенностей регистрации болезней с I по V курс. В таком же разрезе оценили показатели заболеваемости лиц из числа местного населения и прибывших в данный регион из других административных территорий России. Эти данные являлись показателями зависимости заболеваемости от состояния механизмов естественной резистентности организма и акклиматизации. Изучили годовую и многолетнюю динамику заболеваемости.

С использованием компьютерной программы провели определение относительных рисков (OR) заболеваемости ВП в коллективах с различной по степени влияния синергичных факторов среды обитания.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы AtteStat. Дос-

товерность различий в уровнях заболеваемости определялась по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Климат анклава имеет ряд особенностей, отличающий его от других регионов Российской Федерации:

1. На протяжении четырех месяцев в году (с ноября по февраль) радиационный баланс отрицателен: значительная облачность снижает приход прямой солнечной радиации на 50–60 %.

2. Территория в течение 173 дней находится под воздействием циклонической циркуляции, которая обуславливает пасмурное состояние неба, умеренные и сильные ветры.

3. Относительная влажность воздуха составляет 81–82 %, увеличиваясь зимой и осенью до 85–89 %. Высокая влажность воздуха и большая облачность заметно сказываются на изменении светового режима (ясных дней всего 30–33 в году).

4. За год в области отмечается 178–183 дня с осадками. Часты туманы (в ноябре–декабре и весной, в марте, составляют 30–40 часов) [8, 9].

В структуре заболеваемости первое ранговое место в каждом коллективе занимали болезни, входящие в класс «Болезни органов дыхания», – 52,1 и 70,9 % соответственно.

В анализируемый период уровень заболеваемости ВП в первом коллективе был в 2,5 раза ниже, чем во втором: $20,7 \pm 3,1$ против $51,2 \pm 3,8$ ‰, $p = 0,000$. При анализе регистрации ВП по курсам оказалось, что достоверные различия определялись только на I курсе: они были выше в 2,52 раза во втором коллективе (табл. 1).

Тенденции в регистрации заболеваемости от I к V курсам в этих коллективах выглядели одинаково: в первом абсолютное снижение составило 10,1 %, во втором – 28,5 %, темп снижения – 18,6 и 44,2 % соответственно. Уже на II курсе регистрация ВП в первом коллективе достоверно снижалась в 2,1 раза ($p = 0,019$), во втором – в 3,4 раза ($p = 0,000$). Однако она все же была выше, чем на III курсах – в 3,6 и в 4,6 раза соответственно. И лишь на III–V курсах уровни заболеваемости в каждом коллективе не различались.

Таблица 1

Заболеваемость ВП в организованных коллективах по курсам обучения, ‰

Курс обучения	Коллектив		$p = \text{колл. 1/колл. 2}$
	первый	второй	
I	$46,9 \pm 8,2$	$118,2 \pm 9,6$	0,000
II	$22,8 \pm 6,2$ $p = 0,019^*$	$34,3 \pm 6,1$ $p = 0,000^*$	0,188
III	$6,3 \pm 3,6$ $p = 0,022^{**}$	$7,5 \pm 3,3$ $p = 0,000^{**}$	0,808
IV	$3,3 \pm 3,3$	$9,9 \pm 4,9$	0,274
V	$6,5 \pm 6,5$	$4,0 \pm 4,0$	0,742

Примечание: * – p_{1-2} ; ** – p_{2-3} .

В целом в первом коллективе обучающихся заболеваемость у приезжих была в 2,0 раза, во втором – в 1,52 раза выше, чем у местного населения (табл. 2). В свою очередь во втором коллективе была достоверно выше, чем в первом – в 2,6 и в 3,0 раза соответственно.

Анализ заболеваемости по курсам среди двух когорт обучающихся выявил одну и ту же зависимость (табл. 3–4). В обоих коллективах достоверные различия в уровнях заболеваемости среди местных и приезжих регистрировались только на I курсе. В первом коллективе она была выше среди приезжих в 3,0 раза, во втором – в 1,74 раза. Однако в первом коллективе уровень заболеваемости ВП у обучающихся из числа местного населения на I–II курсах не отличался, у приезжих – был ниже в 2,2 раза и достоверно не отличался от показателя заболеваемости на III курсе.

Таблица 2

Заболеваемость ВП в двух образовательных учреждениях лиц из числа местного населения и приезжих в регионе наблюдения, ‰

Коллектив	Категория обучающихся		$p = \text{м./пр.}$
	местные	приезжие	
Первый	$14,2 \pm 3,9$	$28,8 \pm 4,7$	0,017
Второй	$43,0 \pm 10,2$ $p = 0,008$	$65,4 \pm 4,5$ $p = 0,000$	0,046

Таблица 3

Заболеваемость ВП в первом коллективе по курсам обучения, ‰

Заболеваемость по курсам	Категория обучающихся		$p = \text{м./пр.}$
	местные	приезжие	
I	$20,8 \pm 8,4$	$62,7 \pm 12,4$	0,005
III	$18,5 \pm 7,5$; $p_{1-2} = 0,844^*$	$28,7 \pm 10,7$; $p_{1-2} = 0,038$	0,433
III	$22,5 \pm 9,1$; $p = 0,733$	$33,7 \pm 12,5$; $p = 0,762$	0,470
IV	$5,7 \pm 5,7$; $p = 0,117$	$8,3 \pm 8,2$; $p = 0,09$	0,796
V	$10,3 \pm 10,3$	$17,9 \pm 17,7$	0,713

Примечание: * – p_{1-2} ; p_{2-3} и т.д.

Таблица 4

Заболеваемость ВП во втором коллективе по курсам обучения, ‰

Заболеваемость по курсам	Категория обучающихся		$p = \text{м./пр.}$
	местные	приезжие	
I	$75,2 \pm 22,9$	$131,0 \pm 10,7$	0,027
III	$44,2 \pm 19,3$; $p_{1-2} = 0,302^*$	$32,9 \pm 0,6$; $p_{1-2} = 0,000$	0,578
III	$11,8 \pm 11,7$; $p_{2-3} = 0,152$	$10,3 \pm 4,2$; $p_{2-3} = 0,003$	0,909
IV	$11,9 \pm 14,1$	$9,9 \pm 4,9$	0,894
V	$16,9 \pm 16,8$	$7,4 \pm 4,3$	0,582

Примечание: * – p_{1-2} ; p_{2-3} и т.д.

Во втором коллективе заболеваемость ВП как у лиц из числа местного населения, так и у приезжих на II курсе была ниже, чем на I, – в 1,7 и в 4,0 раза соответственно. Заболеваемость не имела достоверных различий на III курсе у лиц из местного населения, а у обучающихся из приезжих – была выше в 3,2 раза. На III–V курсах уровни заболеваемости ВП среди двух когорт обучающихся не различались.

Анализ заболеваемости ВП в многолетней динамике среди первокурсников первого учебного заведения показал тенденцию к снижению (абсолютное снижение 8,5 % в год). Относительно линии тренда подъемы заболеваемости были отмечены в 2012–2013 и 2014–2015 учебных годах. Во втором учебном заведении установлена тенденция к росту заболеваемости с абсолютным приростом в 28 % в год с подъемами заболеваемости в 2013–2014 и в 2015–2016 гг. В эти годы до 80 % случаев заболеваний отмечены у обучающихся на I и II курсах, в том числе до 60 % – у первокурсников.

Случаи ВП в обоих учебных заведениях регистрировались в течение всего года, однако верхний предел круглогодичной заболеваемости (ВПКЗ) во втором коллективе был выше в 1,8 раза и составлял 4,4 % против 2,4 % – в первом (рисунок). Помесячная динамика заболеваемости была одинаковой и характеризовалась двумя сезонными подъемами с августа по декабрь и в феврале – марте, однако выраженность их была различной: максимальный уровень заболеваемости в период эпидемического подъема во втором коллективе был в 3,8 раза выше и достигал 22,2 % против 5,9 % – в первом, что свидетельствовало о наличии активных факторов риска во втором учебном заведении.

В условиях влияния различных по степени выраженности синергичных факторов среды обитания относительная заболеваемость ВП во втором коллективе была выше, чем в первом – 2,436 ед. Относительный риск заболеваемости ВП на I и II курсах также был выше, $OR = 2,411$ и $OR = 1,855$.

Комплекс этих условий оказывал более выраженное влияние на заболеваемость курсантов во втором коллективе, как из числа местного населения, так и приезжих: $OR = 3,036$ и $OR = 1,932$.

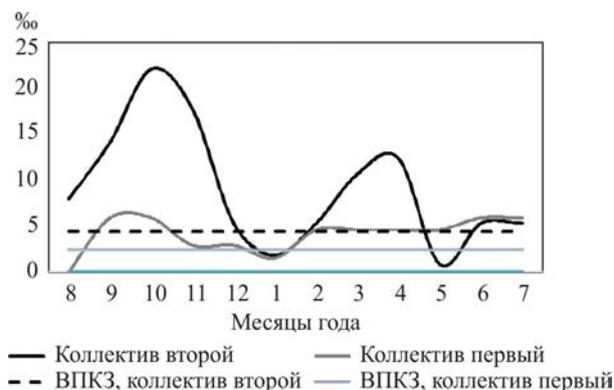


Рис. Годовая заболеваемость ВП лиц первого года обучения, %

Происходящие в организме процессы акклиматизации вносили свой вклад в заболеваемость, о чем свидетельствовали данные относительного риска в каждом коллективе: в первом он был равен 2,462 ед., во втором – 1,569 ед.

Эти результаты получены при анализе заболеваемости ВП на конкретной территории, имеющей особенности в погодно-климатических характеристиках. В различные сезоны года физические факторы внешней среды оказывали негативное влияние на здоровье населения [17–20]. Вероятно, две волны подъема годовой заболеваемости лиц из числа первокурсников обуславливались как факторами формирования коллективов, так и сезонными факторами. В свою очередь заболеваемость лиц из числа приезжих доказывала значимость состояния механизмов адаптации как фактора риска при такой патологии.

Проведенное исследование было основано на следующих положениях:

- анализ в когортах исходно здоровых позволяет выявить факторы, которые играют важную роль в развитии эпидемического процесса и определяют те или иные «подходы» к профилактике данного заболевания;
- уровень общей заболеваемости и заболеваемости болезнями органов дыхания в известной степени отражает уровень иммунитета и характеризует уровень адаптации молодых мужчин к условиям обучения [10];
- здоровье является индикатором синергичных негативных факторов среды обучения, что необходимо учитывать при проведении медико-профилактических мероприятий [11].

Выводы. Анализ заболеваемости ВП у исходно здоровых лиц, обучающихся в двух учебных заведениях, позволил определить одни и те же особенности:

1. Средние уровни ВП на I и II курсах были достоверно выше, чем на последующих. Основная доля ВП регистрировалась среди первокурсников, что доказывает значимость фактора адаптации к условиям обучения.
2. В каждом коллективе уровень заболеваемости имел связь с долей обучающихся лиц, не акклиматизированных к местным погодно-климатическим условиям, что доказывает значение фактора акклиматизации: негативное влияние условий морского климата Балтийского моря на здоровье лиц, прибывших из других регионов страны, проявлялось в превышении заболеваемости. Это позволило заключить, что они (погодно-климатические условия) представлялись как клинически раздражающий тип погоды для данной категории людей.
3. Условия обучения влияют на заболеваемость ВП, что доказывают более высокие показатели заболеваемости во втором коллективе на I и II курсах, подтверждающие их значение как факторов риска при ВП.

4. Влияние синергичных условий обитания на заболеваемость ВП доказывают рассчитанные относительные риски среди курсантов двух учебных заведений, обучающихся на различных курсах, из когорт местного населения и приезжих в данный регион.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что категориями риска по ВП являются лица, обучающиеся на I курсе. Условия обеспечения образовательного процесса в организованном коллективе обуславливают повышенную заболеваемость как на I, так и на II курсе. К группе повышенного риска по ВП относятся курсанты, при-

бывшие в данный анклав из других регионов страны.

Регистрация заболеваний на каждом курсе определяет проведение ретроспективного анализа заболеваемости ВП для выявления «частных» факторов риска и необходимости проведения дифференцированных мероприятий по профилактике ВП среди обучающихся на каждом курсе.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема XXI века // *Терапевтический архив*. – 2016. – № 4. – С. 4–1. DOI: 10.17116/terarkh20168834-12
2. Азаров И.И., Бутаков С.С., Шрунтов А.П. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в Вооруженных силах Российской Федерации в 2017 г. // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – Т. 298, № 1. – С. 16–19.
3. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения / Т.Н. Биличенко, Е.В. Быстрицкая, А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, С.З. Батын // *Пульмонология*. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 389–397.
4. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии / Г.А. Мавзютова, Л.Р. Мухамадиева, Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Е.Б. Тюрина // *Медицинский совет*. – 2015. – № 16. – С. 68–73.
5. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // *Терапевтический архив*. – 2018. – № 1. – С. 22–26. DOI: 10-17116/terarkh201890122-26
6. Балашов В.Н., Удовиченко О.А., Евдокимов В.Г. Влияние климата на состояние здоровья и развитие респираторной патологии у иностранных граждан, обучающихся в военно-учебных заведениях РФ // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2014. – № 51. – С. 69–74.
7. Рахманов Р.С., Тарасов А.В. Оценка риска здоровью при адаптации и акклиматизации в условиях региона Балтийского моря // *Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: материалы междунар. форума*. – М., 2016. – Т. 2. – С. 159–161.
8. Тарасов А.В. Оценка риска для здоровья у лиц организованного коллектива в условиях адаптации // *Санитарный врач*. – 2013. – № 9. – С. 42–44.
9. Тарасов А.В., Колдунов И.Н., Рахманов Р.С. Об оптимизации процесса адаптации к новой среде обитания с учетом влияния климатопогодных условий // *Гигиена и санитария*. – 2014. – № 1. – С. 58–60.
10. Коломиец О.И., Петрушкина Н.П., Макунина О.А. Заболеваемость и вегетативный статус студентов-первокурсников как показатели стратегии адаптации к обучению в высших учебных заведениях // *Ученые записки*. – 2015. – Т. 119, № 1. – 2015. – С. 97–104.
11. Кикун П.Ф., Мельникова И.П., Сабирова К.М. Гигиеническая оценка факторов учебно-производственной среды курсантов высшего морского учебного заведения // *Экология человека*. – 2018. – № 3. – С. 21–26.
12. Григорьева Е.А., Кирьянцева Л.П. Погодные условия как фактор риска развития болезней органов дыхания населения и меры по их профилактике на примере студенческой молодежи // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2014. – С. 62–68.
13. Анализ эффективности реализации пилотного проекта по вакцинации против пневмококковой инфекции групп риска в муниципальных образованиях, лидирующих по показателям смертности от внебольничных пневмоний / И.И. Козлова, Е.И. Сисин, Н.А. Остапенко, О.А. Ежова, Н.Г. Кашапов // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – Т. 298, № 1. – С. 24–26.
14. Заболеваемость гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией населения Центрального административного округа г. Москвы и вакцинопрофилактика в 2012–2016 гг. / О.А. Груздева, Т.Н. Биличенко, В.А. Воронцова, А.А. Уварова // *Пульмонология*. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 732–739. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739
15. Эпидемиологическая характеристика и совершенствование профилактики внебольничных пневмоний в воинских коллективах / С.Д. Жоголев, П.В. Куликов, К.Д. Жоголев, Р.М. Аминев, Д.К. Жоголев, М.А. Журкин [и др.] // *VI Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика: материалы междунар. науч. конф.* – СПб: Изд-во Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина, 2018. – С. 145–148.
16. Онищенко Г.Г. Оценка и управление рисками для здоровья как эффективный инструмент решения проблем обеспечения здоровья и эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации // *Анализ риска здоровью*. – 2013. – № 1. – С. 4–14. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.01
17. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в экстремальных природно-климатических условиях / Р.С. Рахманов, Н.Н. Потехина, И.А. Гришин, Ю.Г. Пискарев, В.Н. Басалыга, Д.В. Сгибнев [и др.] // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2017. – Т. 289, № 4. – С. 53–56.

18. К вопросу о профилактике внебольничных пневмоний в организованных коллективах взрослых / Р.С. Рахманов, Н.Н. Потехина, И.А. Гришин, Д.В. Сгибнев, А.В. Тарасов // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – Т. 297, № 12. – С. 29–33.

19. Миханюшина Н.В. Заболеваемость лиц организованного коллектива в различных погодно-климатических условиях Дальнего Востока // Санитарный врач. – 2013. – № 9. – С. 61–63.

20. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 4–12.

Оценка риска заболеваемости внебольничной пневмонией в организованных коллективах взрослых при адаптации к условиям обучения и акклиматизации / Р.С. Рахманов, Н.Н. Потехина, А.В. Тарасов, И.Н. Колдунов // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 154–160. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.18

UDC 614.446: 1: 613: 11: 613.67
DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.18.eng



RISK ASSESSMENT FOR INCIDENCE WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ORGANIZED COMMUNITIES AMONG THEIR MEMBERS ADAPTING TO TRAINING AND ACCLIMATIZATION

R.S. Rakhmanov¹, N.N. Potehina¹, A.V. Tarasov², I.N. Koldunov²

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 ploshchad' Minina i Pozharskogo, Nizhnii Novgorod, 603005, Russian Federation

²Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 A. Nevskogo Str., Kaliningrad, 236016, Russian Federation

There is a pressing issue in prevention medicine related to improving approaches to detecting risk factors and reducing incidence with community-acquired pneumonia (CAP). Such approaches include analyzing health risks associated with adverse impacts exerted by environmental factors.

Our research goal was to assess incidence with CAP in initially healthy organized communities made up of cadets under influences exerted by a set of factors related to a body adapting to training at higher military educational establishments as well as to specific sea climate in Kaliningrad enclave.

We applied epidemiologic analysis to assess incidence with CAP in educational establishments with different training conditions. We determined peculiarities related to registering disease cases among local students and those who came from other Russian regions; we also comparatively analyzed annual incidence among first-year cadets.

Incidence among first- and second-year cadets was authentically higher than among senior ones. First-year students accounted for the greatest share in the overall incidence and it proved that adaptation to training was a truly significant factor. Incidence among cadets from other regions was higher and it proved that acclimatization to specific climatic and weather conditions was also a significant factor. Higher incidence among cadets who had poorer training conditions during their first and second training year confirmed that training conditions could also be considered a risk factor that caused CAP. Two peaks in annual morbidity among first years cadets were likely due to both a factor related to a new organized community formation and seasonal factors.

The fact that the disease is detected among cadets at each year makes it necessary to analyze incidence with CAP in order to detect probable "specific" risk factors and to provide differentiated prevention for each year.

Key words: educational establishments, cadets, community-acquired pneumonia, incidence, study cohorts, relative risk.

© Rakhmanov R.S., Potehina N.N., Tarasov A.V., Koldunov I.N., 2019

Rofail' S. Rakhmanov – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Hygiene Department (e-mail: raf53@mail.ru; tel.: +7 (910) 792-89-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1531-5518>).

Natal'ya N. Potekhina – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Hygiene Department (e-mail: nn-potechina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6519-5513>).

Andrei V. Tarasov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Fundamental Medicine Department (e-mail: drup1@yandex.ru; tel.: +7 (911) 468-15-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5749-1216>).

Ivan N. Koldunov – Candidate of Medical Sciences, Senior lecturer at the Therapy Department (e-mail: drup1@yandex.ru; tel.: +7 (952) 054-76-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7845-0800>).

References

1. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21th century. *Russian Pulmonology. Terapevticheskiy arkhiv*, 2016, no. 4, pp. 4–1. DOI: 10.17116/terarkh20168834-12 (in Russian).
2. Ensuring sanitary and epidemiological welfare in the armed forces of the Russian Federation in 2017. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 298, no. 1, pp. 16–19 (in Russian).
3. Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Batyn S.Z. Mortality of respiratory disease in 2014–2015 and ways of its improvement. *Pul'monologiya*, 2016, vol. 26, no. 4, pp. 389–397 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397
4. Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Tyurina E.B. Rational immunotherapy in the combination treatment of community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet*, 2015, no. 16, pp. 68–73 (in Russian).
5. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2018, no. 1, pp. 22–26 (in Russian). DOI: 10-17116/terarkh201890122-26
6. Balashov V.N., Udovichenko O.A., Evdokimov V.G. Climate impact on health and respiratory pathology development in foreign people studying at the Russian military academy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2014, no. 51, pp. 69–74 (in Russian).
7. Rakhmanov R.S., Tarasov A.V. Otsenka riska zdorov'yu pri adaptatsii i akklimatizatsii v usloviyakh regiona Baltiiskogo morya [Health risk assessment for a period of adaptation and acclimatization to conditions existing in the Baltic Sea region]. *Sovremennye metodologicheskie problemy izucheniya, otsenki i reglamentirovaniya faktorov okruzhayushchei sredy, vliyayushchikh na zdorov'e cheloveka: Materialy Mezhdunarodnogo foruma*. Moscow, 2016, vol. 2, pp. 159–161 (in Russian).
8. Tarasov A.V. Otsenka riska dlya zdorov'ya u lits organizovannogo kollektiva v usloviyakh adaptatsii [Health risk assessment for people from an organized community for a period of adaptation]. *Sanitarnyi vrach*, 2013, no. 9, pp. 42–44 (in Russian).
9. Tarasov A.V., Koldunov I.N., Rakhmanov R.S. On the issue of optimization of adaptation process to new environment taking into consideration climate and weather conditions. *Gigiena i sanitariya*, 2014, no. 1, pp. 58–60 (in Russian).
10. Kolomiets O.I., Petrushkina N.P., Makunina O.A. Morbidity and vegetative status of the first-year students as indicators of adaptation strategies to higher education. *Uchenye zapiski*, 2015, vol. 119, no. 1, pp. 97–104 (in Russian).
11. Kiku P.F., Mel'nikova I.P., Sabirova K.M. Hygienical assessment of factors of educational and production environment of cadets of higher marine educational institution. *Ekologiya cheloveka*, 2018, no. 3, pp. 21–26 (in Russian).
12. Grigor'eva E.A., Kir'yantseva L.P. Weather as a risk factor in respiratory morbidity and preventive measures among students. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2014, pp. 62–68 (in Russian).
13. Kozlova I.I., Sisin E.I., Ostapenko N.A., Ezhova O.A., Kashapov N.G. Analysis of the effectiveness of the implementation of the pilot project of vaccination against pneumococcal infection in risk groups in the municipalities leading on indicators of mortality from community-acquired pneumonia. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 298, no. 1, pp. 24–26 (in Russian).
14. Gruzdeva O.A., Bilichenko T.N., Vorontsova V.A., Uvarova A.A. Morbidity of influenza, other acute respiratory viral infections and pneumonia in population of the Central district of Moscow, 2012–2016, and vaccine prevention. *Pul'monologiya*, 2017, vol. 27, no. 6, pp. 732–739 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739
15. Zhogolev S.D., Kulikov P.V., Zhogolev K.D., Aminev R.M., Zhogolev D.K., Zhurkin M.A., Kharitonov M.A., Gumilevskii B.Yu. Epidemiologicheskaya kharakteristika i sovershenstvovanie profilaktiki vnebol'nichnykh pnevmonii v voinskikh kollektivakh [Epidemiologic characteristics and improvement of prophylaxis activities aimed at preventing community-acquired pneumonia in military teams]. *VI Luzhskie nauchnye chteniya. Sovremennoe nauchnoe znanie: teoriya i praktika: Materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsi. St. Petersburg, Leningradskii gosudarstvennyi universitet im. A.S. Pushkina Publ.*, 2018, pp. 145–148 (in Russian).
16. 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, pp. 4–14. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.01.eng
17. Rakhmanov R.S., Potekhina N.N., Grishin I.A., Piskarev Yu.G., Basalyga V.N., Sgibnev D.V., Mikhanoshina N.V., Tarasov A.V. Epidemiological features of community-acquired pneumonia under extreme natural-climatic conditions. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2017, vol. 289, no. 4, pp. 53–56 (in Russian).
18. Rakhmanov R.S., Potekhina N.N., Grishin I. A., Sgibnev D.V., Tarasov A.V. On prevention of community-acquired pneumonia among adults in organized groups. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2017, vol. 297, no. 12, pp. 29–33 (in Russian).
19. Mikhanoshina N.V. Zaboлеваemost' lits organizovannogo kollektiva v razlichnykh pogodno-klimaticheskikh usloviyakh Dal'nego Vostoka [Incidence among people from organized communities under various natural and climatic conditions in the Far East]. *Sanitarnyi vrach*, 2013, no. 9, pp. 61–63 (in Russian).

Rakhmanov R.S., Potekhina N.N., Tarasov A.V., Koldunov I.N. Risk assessment for incidence with community-acquired pneumonia in organized communities among their members adapting to training and acclimatization. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 154–160. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.18.eng

Получена: 02.03.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ИОНАМИ КОБАЛЬТА ПРИ ОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

С.И. Доломатов¹, Т.П. Сатаева¹, В. Жуков²

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Россия, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

²Университет Николая Коперника, Польша, 87–100 Торунь, ул. Львовская, 1

Кобальт является жизненно необходимым микроэлементом, незаменимым компонентом нескольких ферментов и коферментов. Ионы кобальта появляются в окружающей среде как из естественных источников, так и вследствие деятельности человека. Этот металл широко распространен в природе и может формироваться в результате антропогенной деятельности. Токсические эффекты, вызываемые кобальтом и его соединениями, зависят от физических и химических свойств данных соединений, включая их электронную структуру, ионные параметры (соотношение заряда и размера) и кинетику. Кобальт может оказывать как благоприятные, так и вредные воздействия на здоровье человека. Он полезен для здоровья потому, что является частью витамина B₁₂, необходимого для поддержания здоровья.

Если люди и животные подвергаются воздействию природных уровней кобальта, он не вредит их здоровью. Но когда в организм поступает избыточное количество кобальта, это может вызвать многочисленные хронические вредные воздействия на здоровье, и чем дольше ионы кобальта сохраняются в организме, тем больше изменений происходит в клетках. Кобальт попадает в организм различными путями: в основном с пищей, через дыхательные пути, через кожу или как компонент различных биоматериалов. Несмотря на то что кобальт встречается в окружающей среде в избытке, большая часть наших знаний о производимых им эффектах была получена в ходе экспериментов на животных. Несомненно, неорганические формы кобальта токсичны, поскольку они накапливаются в разных тканях и могут запустить цепь каскадных патологических изменений в клетках. Хотя некоторые эффекты, вызываемые кобальтом, могут быть полезны с медицинской точки зрения. В связи с этим целью нашего обзора – проанализировать наиболее значимые регуляторные, патофизиологические и эпигенетические эффекты, вызываемые воздействием Co²⁺ на организм человека.

Ключевые слова: кобальт, соли Co²⁺, кинетика Co²⁺, тяжелый металл, токсикология кобальта, патофизиология, эпигенетика.

Загрязнение окружающей среды ксенобиотиками остается одной из глобальных проблем, решение которой так и не найдено, а ее серьезность в XXI в. возросла. Основными современными ксенобиотиками являются соли тяжелых цветных металлов, в том числе таких элементов, как свинец, кадмий, кобальт, хром, ртуть, алюминий и т.д. Тяжелые цветные металлы проникают в организм человека не только через пищеварительный тракт, который наиболее уязвим к воздействию техногенных экотоксикантов, они также могут попадать в организм через органы дыхания, кожные покровы и сли-

зистые оболочки, особенно в тех случаях, когда барьерные функции органов и тканей снижены.

Согласно данным современных исследований, довольно высокая биологическая доступность солей кобальта и присутствие минеральных соединений в пищевых цепочках человека могут быть вызваны как эндемическими геохимическими факторами, так и непосредственно человеческой деятельностью, связанной с функционированием угольных электростанций, производством определенных пищевых продуктов, добычей и обработкой металлов, производством медицинских сплавов, керамических изде-

© Доломатов С.И., Сатаева Т.П., Жуков В., 2019

Доломатов Сергей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии (e-mail: path888d@yandex.ru; тел.: 8 (3652) 554-911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7422-5657>).

Сатаева Татьяна Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии (e-mail: tanzcool@mail.ru; тел.: 8 (3652) 554-911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>).

Жуков Валерий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент факультета наук о Земле (e-mail: w.zukow@wp.pl; тел.: +48 601 92 55 95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-6117>).

лий, бытовыми отходами и т.д. Большой объем имеющихся данных указывает на важную роль, которую играет питание в интенсивности поступления кобальта в организм [1–4]. Результаты кинетического исследования двухвалентных ионов кобальта (Co^{2+}) в организме человека показали, что поддержание стабильных системных показателей данного иона может быть усилено связыванием катиона и полианионных протеинов плазмы (например альбумина), накоплением значительного количества Co^{2+} внутри эритроцитов и его интенсивным перепоглощением трубчатым эпителием нефрона. Кобальт выводится из человеческого организма, как и из организма других млекопитающих, главным образом через почки и пищеварительный тракт. Интенсивность почечного клиренса Co^{2+} довольно точно отражает баланс растворимой доли иона во внеклеточной жидкости в организме. Современная методология оценки уровня потребления кобальта людьми может быть основана на анализе динамики Co^{2+} в крови и моче [5–7]. Вместе с этим в популяционных исследованиях довольно интересными бывают сравнения динамики содержания кобальта в различных образцах человеческой крови и волос. Параллель между метаболическими процессами в организме, связанными с катионами Ca^{2+} и Co^{2+} , подчеркивается предположением о преференциальном распределении данных катионов во внутриклеточной жидкости, эритроцитах и специализированных клеточных органеллах в некоторых тканях с высокой долей метаболизма Ca^{2+} [8]. С одной стороны, в экспериментах, проведенных на крысах, было выявлено, что кардиотоксический эффект двухвалентных солей кобальта возникает в основном вследствие накопления катиона Co^{2+} внутри клеток миокарда. С другой стороны, существуют экспериментально полученные доказательства тезиса о том, что внутриклеточный метаболизм Co^{2+} может быть тесно связан с метаболизмом ионов цинка (Zn^{2+}) и системой транспортировки позитивно заряженных аминокислот через катионный транспортер аминокислот Cat1 [9].

Существует несколько причин, по которым разработка эффективных методов оценки уровня поступления Co^{2+} и изучение его кинетики в организме человека могут иметь большое практическое значение. Во-первых, физиологически активные сложные соединения, содержащие Co^{2+} (кобаламины), необходимы для нормального биохимического функционирования физиологических процессов. Во-вторых, минеральные соли кобальта (Co^{2+}) постоянно присутствуют в продуктах питания, в основном животного происхождения. Согласно полученным данным, допустимое дневное поступление Co^{2+} в организм человека не должно превышать 1000 мкг/день. Согласно другим данным, допустимая доза дневного поступления Co^{2+} составляет примерно 600 мкг/день. Санитарные нормы, действующие в данный момент во Франции, устанавливают предельно допус-

тимые дневные уровни поступления Co^{2+} (в зависимости от возраста), которые составляют 1,6–8 мкг/кг м.т./день [10]. В среднем поступление ионов кобальта в организм человека с продуктами питания составляет 0,012 мг/день⁻¹, но в некоторых популяциях это количество несколько выше, например, в Индии, где оно равняется 0,23 мг/день⁻¹, и в Японии – 0,036 мг/день⁻¹. Если уровни потребления Co^{2+} превышают физиологические нормы, это может вызывать токсические эффекты, активируя процессы мутагенеза, канцерогенеза и некроза тканей путем стимулирования формирования активных форм кислорода и подавления систем восстановления ДНК [11–13], активацию провоспалительных процессов, функциональные расстройства в щитовидной железе, повышенный риск кардиомиопатии, энцефалопатии и врожденных пороков развития [14–16]. Данные, полученные в ходе популяционных исследований, подтверждают, что если кобальт поступает в организм в повышенном количестве, это может привести к ухудшению зрения [17].

В человеческом организме, как и в организмах других млекопитающих, минеральные соли Co^{2+} не участвуют в процессе биосинтеза кобаламинов кишечной микрофлорой. В то же время мы обнаружили некоторые данные, указывающие на то, что ионы Co^{2+} , поступающие в организм с продуктами питания (не являющиеся кобаламинами), могут вызывать регуляторные эффекты, опосредованные производством физиологически активных веществ, которые действуют как катионные медиаторы в отношении различных органов и тканей. Прежде всего эти эффекты связаны с факторами, индуцируемыми гипоксией (HIF) [18–21]. Это особое воздействие кобальта на организм человека, которое опосредовано фактором, индуцируемым гипоксией, не в полной мере соответствует общепринятому мнению о токсических эффектах, которые вызывают соединения кобальта. Возможно, именно поэтому за последние два десятилетия это направление исследования очевидно выделилось и стало вполне самостоятельным. Наличие специфических подходов и методов исследования позволяет ему вполне эффективно поднимать ряд вопросов относительно патофизиологических и регуляторных аспектов воздействия Co^{2+} на организм человека. По нашему мнению, это наиболее многообещающее и актуальное направление как с точки зрения фундаментальной науки, так и практической медицины.

Цель исследования – проанализировать все имеющиеся данные о регуляторных и патофизиологических эффектах Co^{2+} в организме человека на его системном и молекулярном уровнях после употребления токсичных продуктов питания или в процессе накопления катионов кобальта во внеклеточной жидкости.

Токсические эффекты кобальта. В контексте рассматриваемых фактов данные о заявленных прямых токсических эффектах кобальта могут пока-

заться довольно интересными. Это позволяет более четко различать механизмы регуляторных и токсических эффектов Co^{2+} . Следует заметить, что возникновение этих токсических эффектов и уровень токсичной дозы катиона кобальта в большей степени зависит от того, каким способом он попадает в организм – перорально, через дыхательные пути или через кожу. По мнению некоторых авторов, существуют пороговые дозы поступления кобальта, превышение которых приводит к возникновению токсического эффекта. В частности, для перорального поступления Co^{2+} минимальный порог дневного поступления иона считается равным примерно 0,01 мг $\text{Co}/\text{кг}$ м.т./день. Существуют данные о том, что кардиомиопатия, связанная с Co^{2+} , может быть вызвана поступлением иона с пищей в количествах от 0,04 до 0,14 мг $\text{Co}/\text{кг}/\text{день}$. Имеются некоторые сомнения о релевантности исследований, направленных на обоснование пороговых значений поступления соединений Co^{2+} в организм человека, поскольку доля антропогенного фактора в биологической доступности данного химического элемента существенно возросла. Возникла версия, что пороговые значения системных токсических эффектов Co^{2+} могут быть связаны с насыщением внутрисосудистых систем осаждения катионов (протеинов плазмы и эритроцитов) и увеличением концентрации свободного (ионизированного) кобальта во внеклеточной жидкости [22].

Следовательно, степень токсичности Co^{2+} может определяться не только поступлением ионов металла с продуктами питания, но и состоянием, например, протеинового метаболизма. Действительно, существуют прямые доказательства того, что диета с низким содержанием протеина может считаться дополнительным фактором риска развития токсических эффектов, вызываемых Co^{2+} . Результаты клинических исследований также подтвердили, что протеины плазмы способны связывать ионы Co^{2+} , подчеркивая возможную роль, которую данный механизм играет в возникновении нейротоксических эффектов, вызываемых катионами металлов.

Доступные данные позволяют предположить, что прямые токсические эффекты Co^{2+} при воздействии на организм человека или животных возникают в основном вследствие увеличения количества активных форм кислорода, что приводит к активации перекисления липидов и протеинов, за которым следует значительное разрушение нуклеиновых кислот и подавление систем восстановления ДНК [23]. Доказано, что применение антиоксидантов снижает токсические эффекты кобальта [24], кроме того, не только соли, но и металлический кобальт имеет ряд генотоксических свойств. Соединения кобальта, например с вольфрамом или его карбидом, могут усилить его генотоксические и канцерогенные свойства.

Между тем существуют данные о том, что прямое повреждение митохондрий может считаться еще

одним патогенным механизмом полиорганических расстройств, вызываемых солями кобальта [25]. Согласно авторам данного исследования, токсическое влияние Co^{2+} на митохондрии вносит свой вклад в развитие окислительного стресса и повреждение митохондриальной ДНК вне зависимости от повреждения ядерной ДНК. Исследования *in vitro*, проведенные на эмбриональных стволовых клетках мышечей, показали, что двухлористый кобальт (CoCl_2) усиливает образование свободных форм кислорода, снижает уровень антиокислительной защиты, способствует высвобождению цитохрома С из митохондрии в цитоплазму и, наконец, активирует апоптоз митохондриальных клеток [26]. Авторы подчеркивают, что токсические эффекты двухлористого кобальта зависят от дозы и времени, в течение которого клетки подвергаются воздействию ионов тяжелых металлов. Также было отмечено, что двухлористый кобальт способен вызывать образование супероксида аниона в митохондриях различных клеток тела человека [27].

По нашему мнению, следует принять во внимание тот факт, что токсичная концентрация Co^{2+} может оказывать особое воздействие на иммунную систему. В частности, исследования *in vitro*, проведенные на моноцитах и нейтрофилах человека, показали, что катионы Co^{2+} активируют Толл-подобный рецептор-4 (TLR4) в лейкоцитах, стимулируя миграцию клеток, что приводит к повышенному образованию провоспалительных цитокинов и очагов инфильтрации [28]. С другой стороны, Толл-подобный рецептор-4, стимулированный Co^{2+} , экспрессируется на капиллярных эндотелиальных клетках человека [29]. Поэтому результаты описанных исследований полностью соответствуют ранее полученным данным о том, что индукция Толл-подобного рецептора-4, вызванная Co^{2+} , в брюшинных макрофагах мышечей сопровождается чрезмерным образованием провоспалительных цитокинов и тканевых гормонов [30].

Тем не менее анализ токсических свойств, которые могут быть присущи тому или иному веществу, должен всегда основываться на кинетике соединения в организме человека. Так, было определено, какие именно органы (миокард, печень, почки) обладают способностью аккумулировать ионы Co^{2+} . Были выявлены признаки изменений в метаболических процессах в печени и почках крыс, которые подвергались длительному воздействию двухлористого кобальта в дозе, равной 12,5 мг кобальта кг^{-1} , в течение семи дней [31]. Патоморфологические исследования показали, что двухлористый кобальт может вызвать дозозависимые структурные расстройства в тканях печени и миокарда [32]. В контексте обсуждаемых здесь проблем очень важно подчеркнуть, что ткани, характеризующиеся высокой интенсивностью метаболизма Co^{2+} , могут считаться мишенями его токсических эффектов. Действительно, результаты экспериментальных исследований

свидетельствуют, что соли Co^{2+} запускают некротические изменения в сердце и почках [33]. Также органом-мишенью для Co^{2+} можно считать костно-мышечную систему. Было установлено, что Bcl-2-интерактивный протеин-3 аденовируса E1B (BNIP3) является важным компонентом в мускульной ткани, определяя индуцируемую Co^{2+} аутофагию через HIF – BNIP3. Таким образом, данные о том механизме, с помощью которого ион Co^{2+} проникает в клетку и ее митохондрию, могут оказаться довольно полезными. Транспортёр 1 двухвалентного иона металла (DMT1) [31] считается основным каналом поступления Co^{2+} (а также двухвалентных ионов железа и никеля). Однако отмечено, что транспортировка гистидиновой аминокислоты посредством катионного транспортера аминокислот Cat1 тоже может участвовать в поглощении катионов кобальта. Транспортный протеин Zhf1, который отвечает за метаболизм ионов цинка, способствует детоксификации клеток, удаляя из них катионы кобальта. По существующим данным, дальнейшее поступление Co^{2+} из цитоплазмы в митохондриальную матрицу происходит согласно эквивалентному механизму транспортировки Ca^{2+} и других двухвалентных ионов металлов, а механизм проницаемости митохондриальных пор опосредуется митохондриальным потенциалом [34]. Далее авторы привлекают внимание к тому факту, что ионы Co^{2+} , так же, как ионы Ca^{2+} , могут влиять на систему митохондриальных перемещений.

Однако результаты исследований *in vitro*, проведенных на культурах кардиомиоцитов, помогли установить, что токсические свойства двуххлористого кобальта проявлялись вследствие прямого токсического воздействия на состояние восстановительно-окислительных процессов в митохондриях, которое запускало апоптоз клеток [35]. Возможно, одним из кардиотоксических эффектов Co^{2+} является нарушение фундаментальных процессов метаболизма энергии в митохондриях, которые не могут поддерживать адекватный уровень сократительных функций кардиомиоцитов, что влияет как на систолу, так и на диастолу [36]. В некоторых работах также обсуждаются аргументы, подтверждающие повреждение, нанесенные митохондриям ионами кобальта (Co^{2+}) в цикле Кребса [37]. Исследования *in vitro* помогли установить, что двуххлористый кобальт стимулирует окислительный стресс и апоптоз в дозозависимой манере [38]. Авторы показали, что ионы Co^{2+} стимулируют экспрессию динамин-связанного протеина 1 (Dpr1), который определяет патогенетические механизмы клеточной смерти: снижение митохондриального потенциала мембраны, снижение уровня АТФ, стимулирование образования свободных форм кислорода. Механизмы апоптоза клеток, вызванного повреждением митохондрий и чрезмерной стимуляцией окислительного стресса, считаются универсальным патогенетическим механизмом, посредством которого Co^{2+} инду-

цирует повреждения центральной нервной системы. Также невозможно обойти вниманием тот факт, что синергический фактор, определяющий природу воздействия двуххлористого кобальта на фундаментальные метаболические процессы (активность цикла Кребса, скорость транспортировки электронов цитохромами и активность транскрипции митохондриальной ДНК) в митохондриях, может считаться фактором, индуцированным гипоксией [39].

В настоящее время интересен тот факт, что большинство авторов, обсуждая токсические эффекты, оказываемые Co^{2+} на митохондрии, указывают на увеличение образования свободных форм кислорода и стимулирование апоптоза как на два тесно взаимосвязанных эффекта. Между тем в литературе содержатся данные о том, что подобная тесная взаимосвязь между окислительным стрессом и апоптозом более характерна для чистого металлического кобальта. В то же время авторы цитируемой работы представили данные о том, что механизм стимуляции апоптоза ионами Co^{2+} может и не зависеть напрямую от активации окислительного стресса.

Патофизиологические эффекты Co^{2+} . Важным аспектом обсуждаемой проблемы является то, что минеральные соли кобальта, которые не являются кобаламинами, могут оказывать собственное регуляторное воздействие на состояние метаболических процессов в организме. Соли кобальта (Co^{2+}) уже довольно длительное время используются в фармакологии как стимуляторы кроветворения в лечении анемии [40–42]. Дальнейшие исследования показали, что фактор, индуцируемый гипоксией, является ведущим медиатором, который определяет механизм и интенсивность воздействия минеральных солей кобальта на организм человека. Вопрос относительно того, насколько это возможно – фармакологически лечить анемию с помощью кроветворных солей кобальта – был снят с повестки дня в 70-е гг. прошлого столетия. Между тем возможные аспекты, связанные с применением минеральных солей кобальта, в основном в форме Co^{2+} , все еще остаются интересными с точки зрения современной практической медицины, что нашло свое отражение в ряде публикаций.

Согласно современным данным, факторы, вызываемые гипоксией, считаются основными медиаторами регуляторных и патофизиологических эффектов, провоцируемых солями Co^{2+} . Анализ возможных механизмов индукции, зависимой от Co^{2+} , которая приводила к возникновению факторов, вызываемых гипоксией, позволил обнаружить, что подавление метаболического клиренса HIF-1 α в результате снижения ферментной активности пролилгидроксилазы, вызванного Co^{2+} , вряд ли было связано с заменой иона Fe^{2+} на Co^{2+} в каталитическом центре фермента [43, 44]. Авторы данной работы утверждают большую вероятность того, что механизм стабилизации HIF-1 α , зависимый от Co^{2+} , заключа-

ется в истощении внутриклеточных ресурсов аскорбиновой кислоты, вызванном присутствием ионов Co^{2+} , а наличие данных ресурсов является решающим фактором для сокращения Fe^{3+} до Fe^{2+} в активном центре пролилгидроксилазы. По некоторым данным, роль Co^{2+} в метаболическом клиренсе HIF-1 α связана с участием протеина Гиппеля – Ландау [45], а также со стимулированием трансляции HIF-1 α .

Однако если проанализировать эффекты, производимые солями Co^{2+} , связанными со стабилизацией HIF-1 α , можно обнаружить уникальный эффект, который не наблюдается при рассмотрении базовых патогенетических механизмов, связанных с токсическими эффектами данного металла.

Во-первых, прямые токсические эффекты минеральных солей Co^{2+} считаются исключительно негативным фактором. Но в то же время если Co^{2+} поступает в организм в малых дозах, не превышающих пороговые уровни, то помимо негативных реакций, мы можем наблюдать физиологические эффекты, которые потенциально могут быть применены в практической медицине. Например, авторы некоторых исследований предполагали, что двухвалентный кобальт мог бы стать перспективным адаптогеном в условиях гипобарической гипоксии [46]. Результаты более поздних исследований выявили возможность применения кобальта *in vitro* в регенеративной медицине с целью формирования HIF-1 α -зависимых, индуцированных Co^{2+} стволовых клеток определенного фенотипа [47]; создания оптимальных условий для приживления трансплантата [48]; контроля остеогенной дифференциации [49]. Помимо этого, перспективными являются и нефропротекторные свойства солей кобальта, которые были обнаружены в исследованиях *in vivo* [50, 51]. Принимая во внимание ранее обнаруженные HIF-1 α -зависимые нефропротекторные свойства Co^{2+} , для подавления внутриклеточного фиброза было предложено использовать органо-металлические соединения кобальта, которые способны с большой точностью обеспечить необходимый уровень внутрипочечного производства Co^{2+} .

Во-вторых, способность ионов Co^{2+} стабилизировать HIF-1 α считается плеiotропным патофизиологическим механизмом катионного воздействия, связанного с формированием различных физиологически активных молекул и влиянием на митохондриальную функцию. Относительно данного утверждения следует подчеркнуть разумность предупреждений о том, что минеральные соли кобальта не являются обязательным компонентом питания человека, и уровень их потребления с пищей должен жестко регулироваться. Действительно, результаты исследований показывают, что потребление двухвалентного кобальта даже в совершенно незначительных количествах может вызвать серьезные изменения в метаболических процессах в миокарде и почечной паренхиме [52]. Также было установлено, что двухвалентный кобальт даже в малых дозах, не

превышающих порог токсичности, может запустить процессы фиброза и некроза в тканях [53].

В более ранних исследованиях отмечается, что существуют доказательства необходимости биологического мониторинга наличия Co^{2+} в пище, и подчеркивается разнообразие возможных патофизиологических реакций на присутствие катиона в организме, таких как воспаление [54]. Также необходимо отметить, что авторы указанного обзора подчеркивают роль протеинов HIFs в реализации патофизиологических эффектов, вызываемых кобальтом. Более значительный спектр патофизиологических реакций на поступление Co^{2+} , возможно, связан с некоторыми HIF-1 α -зависимыми регуляторными эффектами Co^{2+} [55, 56]. В частности, указывается, что воспаление может считаться одним из патогенетических эффектов гипоксии, связанных с HIF-1 α . Также есть все основания полагать, что ионы Co^{2+} стимулируют экспрессию гена протеина циклооксигеназы-2 на фоне снижения ферментной активности эндотелиальных комплексов NO-синтазы [57]. Исследования *in vitro* показали, что ионы Co^{2+} способны активировать биосинтез индуцируемой NO-синтазы и провоспалительных интерлейкинов в макрофагах. В ряде публикаций подчеркивается универсальная патогенетическая роль Толл-подобного рецептора-4 (TLR4) лейкоцитов в иммунных реакциях организма на соли таких тяжелых металлов, как кобальт и никель [58]. Интересно отметить тот факт, что наночастицы металлического кобальта также могут стимулировать дозозависимое формирование моноцитарных IL-1 β и TNF- α [59]. Авторы процитированной работы также описывают факты, подтверждающие роль провоспалительных эффектов кобальта и его соединений в патогенезе иммунных патологий в мускульной и костной тканях. Однако в литературе есть данные о том, что двухвалентный кобальт может вызывать подавление иммунной системы путем угнетения провоспалительных факторов [60]. Хотя, как мы уже знаем, регуляторные эффекты данного металла могут зависеть от дозы экспозиции и некоторых других экспериментальных условий.

В то же время было показано, что соли кобальта в печени в концентрациях, близких к токсичным, могут стимулировать производство трансформирующего бета-плеiotропного цитокина, который определяет ограничения клеточного цикла и стимуляцию внеклеточного матричного синтеза протеинов вместе с иммуноподавляющими эффектами. Авторы работы полагают, что динамика образования TGF-бета отражает риск возникновения фиброза в органе и может являться канцерогенным фактором. Привлекает внимание тот факт, что фиброз, вызываемый Co^{2+} , может быть системным, а запускать этот процесс способны активные формы кислорода, в то время как ионы другого тяжелого металла – хрома (Cr^{3+}) – не вызывают подобные реакции [61, 62].

При обсуждении HIF-1 α -зависимых регуляторных эффектов Co^{2+} необходимо отметить еще

одну важную область исследований, связанную со способностью данного металла участвовать в регуляции экспрессии генов через такие механизмы, как ковалентная модификация хроматина и синтез малой некодирующей РНК. Это направление исследований динамично развивается, тестируются новые методы диагностики, а также оно является значимым для разработки фундаментально новых способов лечения наиболее смертельных форм рака [63–65].

Эпигенетические эффекты Co^{2+} . Наиболее ранние публикации по данному вопросу содержат данные о том, что Co^{2+} может стимулировать транскрипцию определенных протеинов вне зависимости от внутриклеточного эндогенного образования свободных форм кислорода [66–69]. Далее появились сведения о напрямую индуцируемых Co^{2+} HIF-1 α -зависимых эпигенетических механизмах, связанных с ферментными системами метилирования и гистон-ацетилирования ДНК. В современных исследованиях широко подчеркивается роль эпигенетических механизмов в реализации токсических и канцерогенных эффектов тяжелых металлов. Признается важность HIF-1 α -зависимых эпигенетических механизмов, индуцируемых кобальтом и другими тяжелыми металлами. Показано, что стимуляция двухлористого кобальта внеклеточными матричными отложениями, а также индукция фактора роста сосудистого эндотелия и эритропоэтина связаны с HIF-1 α [70]. По нашему мнению, научная новизна предлагаемого подхода состоит в том, что впервые объясняется патогенез смертельных онкологических заболеваний, вызываемых тяжелыми металлами, а его возникновение обусловлено эпигенетическими механизмами контроля над экспрессией генов. Кроме того, патогенез данных заболеваний не рассматривался в качестве результата прямого повреждения ДНК [71, 72]. Данный подход был основан на канцерогенных эффектах тяжелых металлов, вызываемых специфической ковалентной модификацией хроматина, которая изменяла экспрессию гена. Устойчивость данного подхода была подтверждена результатами дальнейших исследований [73].

Результаты исследований *in vitro* на клеточных культурах различных миелом (злокачественные изменения В-клеток, избирательно локализованные в костном мозге) показали, что присутствие хлорида кобальта оказывало значительное воздействие на уровень HIF-1 α в клетках, а также на экспрессию генов, идентифицированных как факторы транскрипции, маркеры клеточной дифференциации, протеинкиназы, цитокины и факторы роста, гены, подавляющие опухоль, и онкогены [74, 75]. Авторам данной работы удалось изолировать группу генов, чувствительных к ионам Co^{2+} . Также было установлено, что двухлористый кобальт путем ацетилирования протеинов гистона регулирует экспрессию внеклеточной супероксиддисмутазы [76]. С другой стороны, было показано, что вальпроевая кислота

и ингибиторы гистондеацетилазы уменьшают патологические физиологические эффекты HIF-1 α [77].

Вместе с этим выявлено, что HIF-1 α может регулировать не только ковалентную модификацию хроматина, но также влиять на биосинтез малой некодирующей РНК, способной определять биосинтез протеинов на уровне транскрипции или трансляции. Действительно, существуют данные, подтверждающие, что HIF может влиять на метаболические системы малой некодирующей РНК [78]. В то же время в исследованиях *in vitro* была установлена связь между присутствием кобальта в среде, HIFs с протеинами и индексом экспрессии микроклеток РНК. Доказано, что HIF-зависимые механизмы посредством системы микро-РНК вовлечены в регуляцию экспрессии провоспалительных цитокинов. Механизмы, с помощью которых Co^{2+} индуцирует воспаление, играют важную роль в патогенезе кобальтовой интоксикации, однако роль, которую эпигенетические механизмы играют в определении синтеза провоспалительных протеиновых факторов (включая микро-РНК), не была достаточно изучена.

Выводы. Необходимость изучения кинетики тяжелых цветных металлов, содержащихся в выбросах промышленных объектов, определяется значительным загрязнением современных экосистем. Эко-токсиканты оказывают воздействие на внутренние органы человека на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях. Токсические эффекты, вызываемые повреждающим фактором, зависят от его концентрации и длительности экспозиции, сочетания с другими вредными факторами, хроническими заболеваниями, иммунологической реактивностью.

Кобальт является одним из тяжелых цветных металлов, который в то же время принадлежит к группе микроэлементов и является необходимым для функционирования живых организмов. Если он поступает в организм в больших количествах, то становится токсичным и вызывает серьезные повреждения. Определены концентрации, в которых кобальт необходим организму. Основная биологическая роль данного элемента – его присутствие в молекуле растворимого в воде витамина В₁₂ (цианокобаламина), в массовой доле, равной 4 %. Однако чрезмерное поступление кобальта в организм токсично для генов, ферментов и мембран. Токсичность высоких концентраций кобальта определяется его свойством вызывать гипоксию, активацией перекисления липидов и истощением антиокислительных систем. Кобальт в форме иона с различной валентностью вызывает серьезное перекисление липидов, приводит к возникновению окислительного стресса. Как следствие, нарушается нормальное функционирование эндотелия, повреждаются биологические макромолекулы внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, печени и, в особенности, почек, в которых нейтрализуются ксенобиотики.

Данные некоторых исследований указывают на токсический эффект, оказываемый хлоридом кобаль-

та на почки и миокард. Этот эффект характеризуется развитием микроангиопатии, фиброзной пролиферацией, стимуляцией апоптоза и даже некрозом. Основой токсического эффекта, вызываемого солями тяжелых цветных металлов, включая кобальт, является развитие окислительного стресса, который может повреждать клетку и митохондриальные мембраны и приводить к их структурным и функциональным изменениям. Блокирование функционально активных групп, структурных протеинов и функционирующих ферментов играет важную роль в развитии данных нарушений. Еще одним механизмом токсических эффектов тяжелых металлов является их способность заменять ионы кальция в определенных процессах.

Токсические эффекты кобальта многократно исследовались и были доказаны. Вместе с тем еще не в полной мере изучены механизмы, посредством которых кобальт вызывает повреждения на молекулярном уровне и на уровне ДНК. Двуххлористый кобальт (CoCl_2) вызывает эффект, сходный с гипоксией, вследствие экспрессии HIF-1 α микро-РНК, что указывает на зависимость процесса экспрессии данной микро-РНК не только от уровня кислорода, но и от присутствия ионов железа. Кобальт способен более тесно связываться с геном, чем железо. Также было показано, что кобальт активирует HIF-1 вследствие истощения внутриклеточных запасов аскорбиновой кислоты, сопутствующего фактора HIF-гидроксилазы, которая дестабилизирует и деактивирует HIF-1 α . Гипоксия как типичный патологический процесс, который сопровождает и определяет развитие многочисленных патологических состояний, приводит к функциональным, а затем и к струк-

турным изменениям в органах и тканях в результате снижения внутриклеточной концентрации кислорода. Это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия). Так, многие виды опухолей содержат участки с гипоксией. Внутриопухолевая гипоксия значительно ухудшает прогноз развития заболевания, так как ангиогенез в тканях опухоли является очень интенсивным. Очевидно, это является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей и может объяснить канцерогенные эффекты кобальта. Помимо этого, усиленный ангиогенез в опухоли вносит свой вклад в метастазирование ее клеток, что, в конечном итоге, приводит к повышению уровня смертности среди пациентов с этим заболеванием. Основным механизмом, с помощью которого раковые клетки адаптируются к гипоксии, является активация HIF-1-фактора. Объяснение той патогенетической роли, которую играет в процессе HIF-1 α -фактор, открывает новые возможности не только для коррекции гипоксии, но и для лечения злокачественных опухолей.

Как показано выше, влияние ионов кобальта на организм человека должно быть глубоко изучено. Также заслуживает внимания взаимодействие между кобальтом и другими ионами и аминокислотами, содержащимися в жидкостях тела. Возможно, данное взаимодействие также вызывает определенные и даже значительные благоприятные эффекты.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Comparison of the dietary cobalt intake in three different Australian diets / B. Hokin, M. Adams, J. Ashton, H. Louie // *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 13, № 3. – P. 289–291.
2. Cobalt and secondary poisoning in the terrestrial food chain: Data review and research gaps to support risk assessment / J. Gál, A. Hursthouse, P. Tatner, F. Stewart, R. Welton // *Environment International.* – 2008. – № 34. – P. 821–838. DOI: 10.1016/j.envint.2007.10.006
3. Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) [Электронный ресурс] // *EFSA Journal.* – 2009. – Vol. 7, № 12. – P. 1383. – URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2009.1383> (дата обращения: 22.06.2017). DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1383
4. Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing: Implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients / B.E. Tvermoes, D.J. Paustenbach, B.D. Kerger, B.L. Finley, K.M. Unice // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2015. – Vol. 45, № 5. – P. 367–387. DOI: 10.3109/10408444.2014.985818
5. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d / B.E. Tvermoes, K.M. Unice, D.J. Paustenbach, B.L. Finley, J.M. Otani, D.A. Galbraith // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – № 99. – P. 632–646. DOI: 10.3945/ajcn.113.071449
6. Inorganic cobalt supplementation: Prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model / K.M. Unice, A.D. Monnot, S.H. Gaffney, B.E. Tvermoes, K.A. Thuett, D.J. Paustenbach, B.L. Finley // *Food and Chemical Toxicology.* – 2012. – Vol. 50, № 7. – P. 2456–2461. DOI: 10.1016/j.fct.2012.04.009
7. Trace Metals in the Urine and Hair of a Population in an Endemic Arsenism Area / B. Wei, J. Yu, J. Wang, H. Li, L. Yang, C. Kong // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2018. – Vol. 182, № 2. – P. 209–216. DOI: 10.1007/s12011-017-1108-x
8. Simonsen L.O., Harbak H., Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology—a brief update // *Sci. Total. Environ.* – 2012. – Vol. 432. – P. 210–215. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.009
9. Genome-wide screen reveals novel mechanisms for regulating cobalt uptake and detoxification in fission yeast / S. Ryuko, Y. Ma, N. Ma, M. Sakaue, T. Kuno // *Mol. Genet. Genomics.* – 2012. – Vol. 287, № 8. – P. 651–662. DOI: 10.1007/s00438-012-0705-9
10. Cobalt toxicity in humans – a review of the potential sources and systemic health effects / L. Leyssens, B. Vinck, C. Van Der Straeten, F. Wuyts, L. Maes // *Toxicology.* – 2017. – Vol. 387. – P. 43–56. DOI: 10.1016/j.tox.2017.05.015

11. De Boeck M., Kirsch-Volders M., Lison D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity // *Mutat. Res.* – 2003. – Vol. 533, № 1, 2. – P. 135–152. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2003.07.012
12. A review of the health hazards posed by cobalt / D.J. Paustenbach, B.E. Tvermoes, K.M. Unice, B.L. Finley, B.D. Kerger // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2013. – Vol. 43, № 4. – P. 316–362. DOI: 10.3109/10408444.2013.779633
13. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE2 production in HUVECs via the NO/HIF-1 α /COX-2 pathway / Y. Liang, X. Zhen, K. Wang, J. Ma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 490, № 2. – P. 567–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.079
14. Yorita C.K.L. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008 // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2013. – Vol. 216, № 6. – P. 624–632. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005
15. Neurotoxicity of cobalt / S. Catalani, M.C. Rizzetti, A. Padovani, P. Apostoli // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 421–437. DOI: 10.1177/0960327111414280
16. Preconditioning and post-treatment with cobalt chloride in rat model of perinatal hypoxic–ischemic encephalopathy / Y. Dai, W. Li, M. Zhong, J. Chen, Y. Liu, Q. Cheng, T. Li // *Brain. Dev.* – 2014. – Vol. 36, № 3. – P. 228–240. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.04.007
17. Mendy A., Gasana J., Vieira E.R. Urinary heavy metals and associated medical conditions in the US adult population // *Int. J. Environ. Health. Res.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 105–118. DOI: 10.1080/09603123.2011.605877
18. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor- α and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor- α / Y. Yuan, G. Hilliard, T. Ferguson, D.E. Millhorn // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 18. – P. 15911–15916. DOI: 10.74/jbc.M300463200
19. Maxwell P., Salnikow K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor // *Cancer Biol. Ther.* – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 29–35. DOI: 10.4161/cbt.3.1.547
20. Jelkmann W. The Disparate Roles of Cobalt in Erythropoiesis, and Doping Relevance // *Open Journal of Hematology.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 3–6. DOI: 10.13055/ojhmt_3_1_6.121211
21. Muñoz-Sánchez J., Cháñez-Cárdenas M.E. The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model // *J. Appl. Toxicol.* – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 1–15. DOI: 10.1002/jat.3749
22. The Role of Albumin in Human Toxicology of Cobalt: Contribution from a Clinical Case / S. Catalani, R. Leone, M.C. Rizzetti, A. Padovani, P. Apostoli // *ISRN Hematology.* – 2011. – Vol. 2011, Article ID 690620. – 6 p. DOI: 10.5402/2011/690620
23. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease // *Toxicology.* – 2011. – Vol. 283, № 2, 3. – P. 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001
24. Experimental review of cobalt induced cardiomyopathy / I.V. Zadnipyryany, O.S. Tretiakova, T.P. Sataieva, W. Zukow // *Russian Open Medical Journal.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 1–4. DOI: 10.15275/rusomj.2017.0103
25. Mitochondrial DNA damage and a hypoxic response are induced by CoCl₂ (2) in rat neuronal PC12 cells / G. Wang, T.K. Hazra, S. Mitra, H.M. Lee, E.W. Englander // *Nucleic. Acids. Res.* – 2000. – Vol. 28, № 10. – P. 2135–2140. DOI: 10.1093/nar/28.10.2135
26. CoCl₂ induces apoptosis through the mitochondria- and death receptor-mediated pathway in the mouse embryonic stem cells / J.-H. Lee, S.-H. Choi, M.-W. Baek, M.-H. Kim, H.-J. Kim, S.-H. Kim, S.-J. Oh, H.-J. Park [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2013. – Vol. 379. – P. 133–140. DOI: 10.1007/s11010-013-1635-5
27. Ionic cobalt but not metal particles induces ROS generation in immune cells in vitro / K. Chamaon, P. Schönfeld, F. Awiszus, J. Bertrand, C.H. Lohmann // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* – 2019. – Vol. 107, № 4. – P. 1246–1253. DOI: 10.1002/jbm.b.34217
28. Cobalt ions recruit inflammatory cells in vitro through human Toll-like receptor-4 / H. Lawrence, D.J. Deeha, J.P. Holland, S.A. Anjum, A.E. Mawdesley, J.A. Kirby, A.J. Tyson-Capper // *Biochem. Biophys. Rep.* – 2016. – Vol. 7. – P. 374–378. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.07.003
29. Effect of cobalt-mediated Toll-like receptor 4 activation on inflammatory responses in endothelial cells / S.A. Anjum, H. Lawrence, J.P. Holland, J.A. Kirby, D.J. Deehan, A.J. Tyson // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 47. – P. 76471–76478. DOI: 10.18632/oncotarget.13260
30. A comparative immunological analysis of CoCl₂ treated cells with in vitro hypoxic exposure / Shweta, K.P. Mishra, S. Chanda, S.B. Singh, L. Ganju // *Biomaterials.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 175–185. DOI: 10.1007/s10534-014-9813-9
31. Sub-chronic oral toxicity study in Sprague-Dawley rats with hypoxia mimetic cobalt chloride towards the development of promising nutraceutical for oxygen deprivation / K. Shrivastava, A. Bansal, B. Singh, M. Sairam, G. Ilavazhagan // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2010. – Vol. 62, № 5. – P. 489–496. DOI: 10.1016/j.etp.2009.06.012
32. Effects of serum cobalt ion concentration on the liver, kidney and heart in mice / Y. Liu, H. Xu, F. Liu, R. Tao, J. Yin // *Orthopaedic Surgery.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 134–140. DOI: 10.1111/j.1757-7861.2010.00076.x
33. Alterations in blood pressure, antioxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by *Ocimum gratissimum* and gallic acid in Wistar rats / A.S. Akinrinde, A.A. Oyagbemi, T.O. Omobowale, E.R. Asenuga, T.O. Ajibade // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* – 2016. – № 36. – P. 27–37. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.03.015
34. Interaction of divalent metal ions with human translocase of inner membrane of mitochondria TIM23 / W. Feng, Y. Zhang, H. Deng, S.J. Li // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 475, № 1. – P. 76–80. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.039
35. Effects of nuclear respiratory factor-1 on apoptosis and mitochondrial dysfunction induced by cobalt chloride in H9C2 cells / N. Niu, Z. Li, M. Zhu, H. Sun, J. Yang, S. Xu, W. Zhao, R. Song // *Molecular medicine reports.* – 2019. – Vol. 19, № 3. – P. 2153–2163. DOI: 10.3892/mmr.2019.9839
36. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy // *Clin. Toxicol.* – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 1–9. DOI: 10.1080/15563650.2018.1497172

37. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia / N. Kurhaluk, O. Lukash, V. Nosar, A.G. Portnychenko, V. Portnychenko, M. Wszedybyl-Winklewska, P.J. Winklewski // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97, № 5. – P. 392–399. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0642
38. CoCl₂ induces apoptosis via a ROS-dependent pathway and Drp1-mediated mitochondria fission in periodontal ligament stem cells / Y. He, X. Gan, L. Zhang, B. Liu, Z. Zhu, T. Li, J. Zhu, J. Chen, H. Yu // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2018. – Vol. 315, № 3. – P. C389–C397. DOI: 10.1152/ajpcell.00248.2017
39. Saxena S., Shukla D., Bansal A. Augmentation of aerobic respiration and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by hypoxia preconditioning with cobalt chloride // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 264, № 3. – P. 324–334. DOI: 10.1016/j.taap.2012.08.033
40. L-Ascorbic Acid Protected Against Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Induced by Cobalt Nanoparticles Through ROS Attenuation / Y. Liu, H. Hong, X. Lu, W. Wang, F. Liu, H.L. Yang // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2017. – Vol. 175, № 2. – P. 428–439. DOI: 10.1007/s12011-016-0789-x
41. Ebert B., Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent // *Drug. Test. Anal.* – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 185–189. DOI: 10.1002/dta.1528
42. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application / T. Hoffmeister, D. Schwenke, N. Wachsmuth, O. Krug, M. Thevis, W.C. Byrnes, W.F.J. Schmidt // *Drug. Test. Anal.* – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 200–207. DOI: 10.1002/dta.2478
43. Ascorbate depletion mediates up-regulation of hypoxia-associated proteins by cell density and nickel / A. Karaczyn, S. Ivanov, M. Reynolds, A. Zhitkovich, K.S. Kasprzak, K. Salnikow // *J. Cell. Biochem.* – 2006. – Vol. 97, № 5. – P. 1025–1035. DOI: 10.1002/jcb.20705
44. Metal ions-stimulated iron oxidation in hydroxylases facilitates stabilization of HIF-1 alpha protein / M. Kaczmarek, R.E. Cachau, I.A. Topol, K.S. Kasprzak, A. Ghio, K. Salnikow // *Toxicol. Sci.* – 2009. – Vol. 107, № 2. – P. 394–403. DOI: 10.1093/toxsci/kfn251
45. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor-alpha and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor-alpha / Y. Yuan, G. Hilliard, T. Ferguson, D.E. Millhorn // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 18. – P. 15911–15916. DOI: 10.74/jbc.M300463200
46. Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat brain / K. Shrivastava, M.S. Ram, A. Bansal, S.S. Singh, G. Ilavazhagan // *High. Alt. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 63–75. DOI: 10.1089/ham.2008.1046
47. Cobalt chloride induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells through upregulation of microRNA-124a / E.S. Jeon, J.H. Shin, S.J. Hwang, G.J. Moon, O.Y. Bang, H.H. Kim // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 444, № 4. – P. 581–587. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.114
48. Fine-tuning pro-angiogenic effects of cobalt for simultaneous enhancement of vascular endothelial growth factor secretion and implant neovascularization / Y.C. Chai, L.F. Mendes, N. Van Gestel, G. Carmeliet, F.P. Luyten // *Acta Biomater.* – 2018. – № 72. – P. 447–460. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.048
49. Effects of cobalt chloride on the stem cell marker expression and osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth / Y. Chen, Q. Zhao, X. Yang, X. Yu, D. Yu, W. Zhao // *Cell. Stress. Chaperones.* – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 527–538. DOI: 10.1007/s12192-019-00981-5
50. Induction of Renoprotective Gene Expression by Cobalt Ameliorates Ischemic Injury of the Kidney in Rats / M. Matsumoto, Y. Makino, T. Tanaka, H. Tanaka, N. Ishizaka, E. Noiri, T. Fujita, M. Nangaku // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – № 14. – P. 1825–1832.
51. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model / T. Tanaka, I. Kojima, T. Ohse, J.R. Ingelfinger, S. Adler, T. Fujita, M. Nangaku // *Laboratory Investigation.* – 2005. – № 85. – P. 1292–1307. DOI: 10.1038/labinvest.3700328
52. Cobalt chloride toxicity elicited hypertension and cardiac complication via induction of oxidative stress and upregulation of COX-2/Bax signaling pathway / A.A. Oyagbemi, T.O. Omobowale, O.V. Awoyomi, T.O. Ajibade, O.O. Falayi, B.S. Ogunpolu, U.J. Okotie, E.R. Asenuga [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 519–532. DOI: 10.1177/0960327118812158
53. Curcumin inhibits cobalt chloride-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with interference with TGF- β /Smad signaling in hepatocytes / D. Kong, F. Zhang, J. Shao, L. Wu, X. Zhang, L. Chen, Y. Lu, S. Zheng // *Lab. Invest.* – 2015. – Vol. 95, № 11. – P. 1234–1245. DOI: 10.1038/labinvest.2015.107
54. Czarnek K., Terpiłowska S., Siwicki A.K. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 236–242. DOI: 10.5114/ceji.2015.52837
55. Nagasawa H. Pathophysiological response to hypoxia – from the molecular mechanisms of malady to drug discovery: drug discovery for targeting the tumor microenvironment // *J. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 115, № 4. – P. 446–452.
56. Cell physiology regulation by hypoxia inducible factor-1: Targeting oxygen-related nanomachineries of hypoxic cells / M. Eskandani, S. Vandghanooni, J. Barar, H. Nazemiyeh, Y. Omidi // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. – № 99. – P. 46–62. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.113
57. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE₂ production in HUVECs via the NO/HIF-1 α /COX-2 pathway / Y. Liang, X. Zhen, K. Wang, J. Ma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 490, № 2. – P. 567–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.079
58. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel / M. Schmidt, B. Raghavan, V. Müller, T. Vogl, G. Fejer, S. Tchaptchet, S. Keck, C. Kalis [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 814–819. DOI: 10.1038/ni.1919
59. Cobalt Alloy Implant Debris Induces Inflammation and Bone Loss Primarily through Danger Signaling, Not TLR4 Activation: Implications for DAMP-ening Implant Related Inflammation / L. Samelko, S. Landgraeber, K. McAllister, J. Jacobs, N.J. Hallab // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0160141. DOI: 10.1371/journal.pone.0160141

60. Cobalt Chloride Enhances the Anti-Inflammatory Potency of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells through the ERK-HIF-1 α -MicroRNA-146a-Mediated Signaling Pathway / J. Kwak, S.J. Choi, W. Oh, Y.S. Yang, H.B. Jeon, E.S. Jeon // *Stem. Cells International*. – 2018. – Vol. 2018. – 12 p. DOI: 10.1155/2018/4978763
61. Cobalt ions stimulate a fibrotic response through matrix remodelling, fibroblast contraction and release of pro-fibrotic signals from macrophages / J. Xu, A. Nyga, W. Li, X. Zhang, N. Gavara, M.M. Knight, J.C. Shelton // *European Cells and Materials*. – 2018. – № 36. – P. 142–155. DOI: 10.22203/eCM.v036a11
62. Inhibition of histone/lysine acetyltransferase activity kills CoCl₂-treated and hypoxia-exposed gastric cancer cells and reduces their invasiveness / S. Ratha, L. Dasa, S. Kokatea, N. Ghosha, P. Dixita, N. Routb, S.P. Singhc, S. Chattopadhyaya [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2017. – № 82. – P. 28–40. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.11.014
63. MicroRNA-21 Mediates the Protective Effects of Mesenchymal Stem Cells Derived from iPSCs to Human Bronchial Epithelial Cell Injury Under Hypoxia / C.-L. Li, Z.-B. Xu, X.-L. Fan, H.-X. Chen, Q.-N. Yu, S.-B. Fang, S.-Y. Wang, Y.-D. Lin, Q.-L. Fu // *Cell. Transplantation*. – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 571–583. DOI: 10.1177/0963689718767159
64. Exposure to Cobalt Causes Transcriptomic and Proteomic Changes in Two Rat Liver Derived Cell Lines / M.G. Permenter, W.E. Dennis, T.E. Sutto, D.A. Jackson, J.A. Lewis [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83751. DOI: 10.1371/journal.pone.0083751
65. Salnikow K., Zhitkovich A. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 28–44. DOI: 10.1021/tx700198a
66. Regulation of hypoxia-inducible genes by ETS1 transcription factor / K. Salnikow, O. Aprelikova, S. Ivanov, S. Tackett, M. Kaczmarek, A. Karaczyn, H. Yee, K.S. Kasprzak, J. Niederhuber // *Carcinogenesis*. – 2008. – Vol. 29, № 8. – P. 1493–1499. DOI: 10.1093/carcin/bgn088
67. Chervona Y., Costa M. The control of histone methylation and gene expression by oxidative stress, hypoxia and metals // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 53, № 5. – P. 1041–1047. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.020
68. Brocato J., Costa M. Basic Mechanics of DNA Methylation and the Unique Landscape of the DNA Methylome in Metal-Induced Carcinogenesis // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2013. – Vol. 43, № 6. – P. 493–514. DOI: 10.3109/10408444.2013.794769
69. The hypoxia-mimetic agent cobalt chloride induces cell cycle arrest and alters gene expression in U266 multiple myeloma cells / S. Bae, H.-J. Jeong, H.J. Cha, K. Kim, Y.M. Choi, I.-S. An, H.J. Koh, D.J. Lim [et al.] // *International journal of molecular medicine*. – 2012. – № 30. – P. 1180–1186. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1115
70. CoCl₂ Decreases EC-SOD Expression through Histone Deacetylation in COS7 Cells / S. Hattori, T. Kamiya, H. Hara, M. Ninomiya, M. Koketsu, T. Adach // *Biol. Pharm. Bull.* – 2016. – Vol. 39, № 12. – P. 2036–2041. DOI: 10.1248/bpb.b16-00551
71. Effects of Cobalt Chloride, a Hypoxia-Mimetic Agent, on Autophagy and Atrophy in Skeletal C2C12 Myotubes / R. Chen, T. Jiang, Y. She, J. Xu, C. Li, S. Zhou, H. Shen, H. Shi, S. Liu // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – № 7097580. DOI: 10.1155/2017/7097580
72. A stimuli-responsive drug release nanoplatfrom for kidney-specific anti-fibrosis treatment / L. Tan, X. Lai, M. Zhang, T. Zeng, Y. Liu, X. Deng, M. Qiu, J. Li [et al.] // *Biomater. Sci.* – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 1554–1564. DOI: 10.1039/c8bm01297k
73. The cell death response to the ROS inducer, cobalt chloride, in neuroblastoma cell lines according to p53 status / C. Stenger, T. Naves, M. Verdier, M.H. Ratinaud // *Int. J. Oncol.* – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 601–609. DOI: 10.3892/ijo.2011.1083
74. B355252, A Novel Small Molecule, Confers Neuroprotection Against Cobalt Chloride Toxicity In Mouse Hippocampal Cells Through Altering Mitochondrial Dynamics And Limiting Autophagy Induction / U. Chimeh, M.A. Zimmerman, N. Gilyazova, P.A. Li // *Int. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 15, № 12. – P. 1384–1396. DOI: 10.7150/ijms.24702
75. Cobalt (II) Chloride Modifies the Phenotype of Macrophage Activation / M. Kumanto, E.-L. Paukkeri, R. Nieminen, E. Moilanen // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2017. – № 121. – P. 98–105. DOI: 10.1111/bcpt.12773
76. Valproic Acid Treatment Inhibits Hypoxia-Inducible Factor 1 α Accumulation and Protects against Burn-Induced Gut Barrier Dysfunction in a Rodent Model / H.-M. Luo, M.-H. Du, Z.-L. Lin, L. Zhang, L. Ma [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e77523. DOI: 10.1371/journal.pone.0077523
77. Effects of Histone Deacetylase Inhibitor (Valproic Acid) on the Expression of Hypoxia-inducible Factor-1 Alpha in Human Retinal Müller Cells / Y.J. Kim, S.J. Park, N.R. Kim, H.S. Chin // *Korean. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 80–85. DOI: 10.3341/kjo.2017.31.1.80
78. Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia / J.J. Ho, J.L. Metcalf, M.S. Yan, P.J. Turgeon, J.J. Wang, M. Chalsev, T.N. Petruzzello-Pellegrini, A.K. Tsui [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 34. – P. 29003–29020. DOI: 10.1074/jbc.M112.373365

Долломатов С.И., Сатаева Т.П., Жуков В. Современные аспекты регуляторных, патофизиологических и токсических эффектов, вызываемых ионами кобальта при оральном поступлении в организм человека // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 161–174. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.19



MODERN ASPECTS OF REGULATORY, PATHOPHYSIOLOGICAL AND TOXIC EFFECTS OF COBALT IONS DURING ORAL INTAKE IN THE HUMAN BODY

S.I. Dolomatov¹, T.P. Sataeva¹, W. Zukow²

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimea Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295006, Russian Federation jurisdiction

²Universitas Nicolai Copernici, 1 Lwowska Str., 87–100 Toruń, Poland

Cobalt is an essential microelement which is an indispensable part of several enzymes and co-enzymes. Cobalt ions may occur in the environment from both natural sources and due to human activities. This metal is very widespread in the natural environment and can be formed due to anthropogenic activity. Toxic effects produced by cobalt and its compounds depend on the physical and chemical properties of these complexes, including their electronic structure, ion parameters (charge-size relations) and kinetics. Cobalt has both beneficial and harmful effects on human health. Cobalt is beneficial for humans because it is a part of vitamin B₁₂, which is essential to maintain human health. If humans and animals are exposed to levels of cobalt normally found in the environment, it is not harmful. When excessive cobalt amounts enter a human body, multiple and chronic harmful health effects can occur and the longer the cobalt ions are stored in the body, the more changes they cause in cells. Cobalt gets into a body via several ways: mainly with food, via the respiratory system, through the skin or as a component of various biomaterials. Despite this metal being abundant, much of our knowledge on cobalt toxicity is based mainly on studies performed on animals. Undoubtedly, inorganic forms of cobalt are toxic as they accumulate in various tissues and can evoke a chain of pathological cascade changes in cells. Although some cobalt effects might be beneficial for medicine. Therefore, the purpose of our review is to provide the current analysis about the most significant regulatory, pathophysiological and epigenetic effects of Co²⁺ in a human body.

Key words: cobalt, Co²⁺ salts, Co²⁺ kinetics, heavy metal, cobalt toxicology, pathophysiology, epigenetics.

References

1. Hokin B., Adams M., Ashton J., Louie H. Comparison of the dietary cobalt intake in three different Australian diets. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.*, 2004, vol. 13, no. 3, pp. 289–291.
2. Gál J., Hursthouse A., Tatner P., Stewart F., Welton R. Cobalt and secondary poisoning in the terrestrial food chain: Data review and research gaps to support risk assessment. *Environment International*, 2008, no. 34, pp. 821–838. DOI: 10.1016/j.envint.2007.10.006
3. Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA Journal*, 2009, vol. 7, no. 12: 1383, 45 p. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1383
4. Tvermoes B.E., Paustenbach D.J., Kerger B.D., Finley B.L., Unice K.M. Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing: Implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2015, vol. 45, no. 5, pp. 367–387. DOI: 10.3109/10408444.2014.985818
5. Tvermoes B.E., Unice K.M., Paustenbach D.J., Finley B.L., Otani J.M., Galbraith D.A. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, no. 99, pp. 632–646. DOI: 10.3945/ajcn.113.071449
6. Unice K.M., Monnot A.D., Gaffney S.H., Tvermoes B.E., Thuett K.A., Paustenbach D.J., Finley B.L. Inorganic cobalt supplementation: Prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, vol. 50, no. 7, pp. 2456–2461. DOI: 10.1016/j.fct.2012.04.009
7. Wei B., Yu J., Wang J., Li H., Yang L., Kong C. Trace Metals in the Urine and Hair of a Population in an Endemic Arsenism Area. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2018, vol. 182, no. 2, pp. 209–216. DOI: 10.1007/s12011-017-1108-x
8. Simonsen L.O., Harbak H., Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology – a brief update. *Sci. Total. Environ.*, 2012, vol. 432, pp. 210–215. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.009
9. Ryuko S., Ma Y., Ma N., Sakaue M., Kuno T. Genome-wide screen reveals novel mechanisms for regulating cobalt uptake and detoxification in fission yeast. *Mol. Genet. Genomics*, 2012, vol. 287, no. 8, pp. 651–662. DOI: 10.1007/s00438-012-0705-9

© Dolomatov S.I., Sataeva T.P., Zukow W., 2019

Sergei I. Dolomatov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Department of Biology кафедры биологии (e-mail: path888d@yandex.ru; tel.: +7(3652)554-911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7422-5657>).

Tat'yana P. Sataeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Department of Biology (e-mail: tanzcool@mail.ru; tel.: +7(3652)554-911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>).

Walery A. Zukow – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Faculty of Earth Sciences (e-mail: w.zukow@wp.pl; tel.: +48-601-92-55-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-6117>).

10. Leyssens L., Vinck B., Van Der Straeten C., Wuyts F., Maes L. Cobalt toxicity in humans – a review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology*, 2017, no. 387, pp. 43–56. DOI: 10.1016/j.tox.2017.05.015
11. De Boeck M., Kirsch-Volders M., Lison D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat. Res.*, 2003, vol. 533, no. 1, 2, pp. 135–152. DOI: 10.1016/j.mrfimm.2003.07.012
12. Paustenbach D.J., Tvermoes B.E., Unice K.M., Finley B.L., Kerger B.D. A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2013, vol. 43, no. 4, pp. 316–362. DOI: 10.3109/10408444.2013.779633
13. Liang Y., Zhen X., Wang K., Ma J. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE2 production in HUVECs via the NO/HIF-1 α /COX-2 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017, vol. 490, no. 2, pp. 567–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.079
14. Yorita C.K.L. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2013, vol. 216, no. 6, pp. 624–632. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005
15. Catalani S., Rizzetti M.C., Padovani A., Apostoli P. Neurotoxicity of cobalt. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2012, vol. 31, no. 5, pp. 421–437. DOI: 10.1177/0960327111414280
16. Dai Y., Li W., Zhong M., Chen J., Liu Y., Cheng Q., Li T. Preconditioning and post-treatment with cobalt chloride in rat model of perinatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *Brain Dev.*, 2014, vol. 36, no. 3, pp. 228–240. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.04.007
17. Mendy A., Gasana J., Vieira E.R. Urinary heavy metals and associated medical conditions in the US adult population. *Int. J. Environ. Health Res.*, 2012, vol. 22, no. 2, pp. 105–118. DOI: 10.1080/09603123.2011.605877
18. Yuan Y., Hilliard G., Ferguson T., Millhorn D.E. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor- α and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor- α . *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 18, pp. 15911–15916. DOI: 10.74/jbc.M300463200
19. Maxwell P., Salnikow K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor. *Cancer Biol. Ther.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 29–35. DOI: 10.4161/cbt.3.1.547
20. Jelkmann W. The Disparate Roles of Cobalt in Erythropoiesis, and Doping Relevance. *Open Journal of Hematology*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 3–6. DOI: 10.13055/ojht.3_1_6.121211
21. Muñoz-Sánchez J., Chánez-Cárdenas M.E. The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model. *J. Appl. Toxicol.*, 2018, vol. 39, no. 4, pp. 1–15. DOI: 10.1002/jat.3749
22. Catalani S., Leone R., Rizzetti M.C., Padovani A., Apostoli P. The Role of Albumin in Human Toxicology of Cobalt: Contribution from a Clinical Case. *ISRN Hematology*, 2011, vol. 2011, 6 p. DOI: 10.5402/2011/690620
23. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 2011, vol. 283, no. 2, 3, pp. 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001
24. Zadnipyany I.V., Tretiakova O.S., Sataieva T.P., Zukow W. Experimental review of cobalt induced cardiomyopathy. *Russian Open Medical Journal*, 2017, vol. 6, no. 1, pp. 1–4. DOI: 10.15275/rusomj.2017.0103
25. Wang G., Hazra T.K., Mitra S., Lee H.M., Englander E.W. Mitochondrial DNA damage and a hypoxic response are induced by CoCl₂ in rat neuronal PC12 cells. *Nucleic. Acids. Res.*, 2000, vol. 28, no. 10, pp. 2135–2140. DOI: 10.1093/nar/28.10.2135
26. Lee J.-H., Choi S.-H., Baek M.-W., Kim M.-H., Kim H.-J., Kim S.-H., Oh S.-J., Park H.-J. [et al.]. CoCl₂ induces apoptosis through the mitochondria- and death receptor-mediated pathway in the mouse embryonic stem cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2013, vol. 379, pp. 133–140. DOI: 10.1007/s11010-013-1635-5
27. K. Chamaon, P. Schönfeld, F. Awiszus, J. Bertrand, C.H. Lohmann. Ionic cobalt but not metal particles induces ROS generation in immune cells in vitro. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2019, vol. 107, no. 4, pp. 1246–1253. DOI: 10.1002/jbm.b.34217
28. Lawrence H., Deeha D.J., Holland J.P., Anjum S.A., Mawdesley A.E., Kirby J.A., Tyson-Capper A.J. Cobalt ions recruit inflammatory cells in vitro through human Toll-like receptor-4. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 374–378. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.003
29. S.A. Anjum, H. Lawrence, J.P. Holland, J.A. Kirby, D.J. Deehan, A.J. Tyson Effect of cobalt-mediated Toll-like receptor 4 activation on inflammatory responses in endothelial cells. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, no. 47, pp. 76471–76478. DOI: 10.18632/oncotarget.13260
30. Shweta, Mishra K.P., Chanda S., Singh S.B., Ganju L. A comparative immunological analysis of CoCl₂ treated cells with in vitro hypoxic exposure. *Biometals*, 2015, vol. 28, no. 1, pp. 175–185. DOI: 10.1007/s10534-014-9813-9 31. Shrivastava K., Bansal A., Singh B., Sairam M., Ilavazhagan G. Sub-chronic oral toxicity study in Sprague-Dawley rats with hypoxia mimetic cobalt chloride towards the development of promising nutraceutical for oxygen deprivation. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2010, vol. 62, no. 5, pp. 489–496. DOI: 10.1016/j.etp.2009.06.012
32. Liu Y., Xu H., Liu F., Tao R., Yin J. Effects of serum cobalt ion concentration on the liver, kidney and heart in mice. *Orthopaedic Surgery*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 134–140. DOI: 10.1111/j.1757-7861.2010.00076.x
33. Akinrinde A.S., Oyagbemi A.A., Omobowale T.O., Asenuga E.R., Ajibade T.O. Alterations in blood pressure, antioxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by Ocimum gratissimum and gallic acid in Wistar rats. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 2016, no. 36, pp. 27–37. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.03.015
34. Feng W., Zhang Y., Deng H., Li S.J. Interaction of divalent metal ions with human translocase of inner membrane of mitochondria TIM23. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016, vol. 475, no. 1, pp. 76–80. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.039
35. Niu N., Li Z., Zhu M., Sun H., Yang J., Xu S., Zhao W., Song R. Effects of nuclear respiratory factor-1 on apoptosis and mitochondrial dysfunction induced by cobalt chloride in H9C2 cells. *Molecular medicine reports*, 2019, vol. 19, no. 3, pp. 2153–2163. DOI: 10.3892/mmr.2019.9839
36. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. *Clin. Toxicol.*, 2019, vol. 57, no. 1, pp. 1–9. DOI: 10.1080/15563650.2018.1497172
37. Kurhaluk N., Lukash O., Nosar V., Portnychenko A.G., Portnychenko V., Wszedybyl-Winklowska M., Winklowski P.J. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 392–399. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0642

38. He Y., Gan X., Zhang L., Liu B., Zhu Z., Li T., Zhu J., Chen J., Yu H. CoCl₂ induces apoptosis via a ROS-dependent pathway and Drp1-mediated mitochondria fission in periodontal ligament stem cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2018, vol. 315, no. 3, pp. C389–C397. DOI: 10.1152/ajpcell.00248.2017
39. Saxena S., Shukla D., Bansal A. Augmentation of aerobic respiration and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by hypoxia preconditioning with cobalt chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2012, vol. 264, no. 3, pp. 324–334. DOI: 10.1016/j.taap.2012.08.033
40. Liu Y., Hong H., Lu X., Wang W., Liu F., Yang H.L. L-Ascorbic Acid Protected Against Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Induced by Cobalt Nanoparticles Through ROS Attenuation. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2017, vol. 175, no. 2, pp. 428–439. DOI: 10.1007/s12011-016-0789-x
41. Ebert B., Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent. *Drug. Test. Anal.*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 185–189. DOI: 10.1002/dta.1528
42. Hoffmeister T., Schwenke D., Wachsmuth N., Krug O., Thevis M., Byrnes W.C., Schmidt W.F.J. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application. *Drug. Test. Anal.*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 200–207. DOI: 10.1002/dta.2478
43. Karaczyn A., Ivanov S., Reynolds M., Zhitkovich A., Kasprzak K.S., Salnikow K. Ascorbate depletion mediates up-regulation of hypoxia-associated proteins by cell density and nickel. *J. Cell. Biochem.*, 2006, vol. 97, no. 5, pp. 1025–1035. DOI: 10.1002/jcb.20705
44. Kaczmarek M., Cachau R.E., Topol I.A., Kasprzak K.S., Ghio A., Salnikow K. Metal ions-stimulated iron oxidation in hydroxylases facilitates stabilization of HIF-1 alpha protein. *Toxicol. Sci.*, 2009, vol. 107, no. 2, pp. 394–403. DOI: 10.1093/toxsci/kfn251
45. Yuan Y., Hilliard G., Ferguson T., Millhorn D.E. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor-alpha and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor-alpha. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 18, pp. 15911–15916. DOI: 10.74/jbc.M300463200
46. Shrivastava K., Ram M.S., Bansal A., Singh S.S., Ilavazhagan G. Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat brain. *High. Alt. Med. Biol.*, 2008, vol. 9, no. 1, pp. 63–75. DOI: 10.1089/ham.2008.1046
47. Jeon E.S., Shin J.H., Hwang S.J., Moon G.J., Bang O.Y., Kim H.H. Cobalt chloride induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells through upregulation of microRNA-124a. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, vol. 444, no. 4, pp. 581–587. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.114
48. Chai Y.C., Mendes L.F., Van Gastel N., Carmeliet G., Luyten F.P. Fine-tuning pro-angiogenic effects of cobalt for simultaneous enhancement of vascular endothelial growth factor secretion and implant neovascularization. *Acta Biomater.*, 2018, no. 72, pp. 447–460. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.048
49. Chen Y., Zhao Q., Yang X., Yu X., Yu D., Zhao W. Effects of cobalt chloride on the stem cell marker expression and osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Cell. Stress. Chaperones.*, 2019, vol. 24, no. 3, pp. 527–538. DOI: 10.1007/s12192-019-00981-5
50. Matsumoto M., Makino Y., Tanaka T., Tanaka H., Ishizaka N., Noiri E., Fujita T., Nangaku M. Induction of Renoprotective Gene Expression by Cobalt Ameliorates Ischemic Injury of the Kidney in Rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, no. 14, pp. 1825–1832.
51. Tanaka T., Kojima I., Ohse T., Ingelfinger J.R., Adler S., Fujita T., Nangaku M. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model. *Laboratory Investigation*, 2005, no. 85, pp. 1292–1307. DOI: 10.1038/labinvest.3700328
52. Oyagbemi A.A., Omobowale T.O., Awoyomi O.V., Ajibade T.O., Falayi O.O., Ogunpolu B.S., Okotie U.J., Asenuga E.R. [et al.]. Cobalt chloride toxicity elicited hypertension and cardiac complication via induction of oxidative stress and upregulation of COX-2/Bax signaling pathway. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2019, vol. 38, no. 5, pp. 519–532. DOI: 10.1177/0960327118812158
53. Kong D., Zhang F., Shao J., Wu L., Zhang X., Chen L., Lu Y., Zheng S. Curcumin inhibits cobalt chloride-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with interference with TGF- β /Smad signaling in hepatocytes. *Lab. Invest.*, 2015, vol. 95, no. 11, pp. 1234–1245. DOI: 10.1038/labinvest.2015.107
54. Czarnek K., Terpiłowska S., Siwicki A.K. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2015, vol. 40, no. 2, pp. 236–242. DOI: 10.5114/ceji.2015.52837
55. Nagasawa H. Pathophysiological response to hypoxia – from the molecular mechanisms of malady to drug discovery: drug discovery for targeting the tumor microenvironment. *J. Pharmacol. Sci.*, 2011, vol. 115, no. 4, pp. 446–452.
56. Eskandani M., Vandghanooni S., Barar J., Nazemiyeh H., Omidi Y. Cell physiology regulation by hypoxia inducible factor-1: Targeting oxygen-related nanomachineries of hypoxic cells. *Int J. Biol. Macromol.*, 2017, no. 99, pp. 46–62. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.113
57. Liang Y., Zhen X., Wang K., Ma J. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE₂ production in HUVECs via the NO/HIF-1 α /COX-2 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017, vol. 490, no. 2, pp. 567–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.079
58. Schmidt M., Raghavan B., Müller V., Vogl T., Fejer G., Tchaptchet S., Keck S., Kalis C. [et al.]. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, no. 9, pp. 814–819. DOI: 10.1038/ni.1919
59. Samelko L., Landgraaber S., McAllister K., Jacobs J., Hallab N.J. Cobalt Alloy Implant Debris Induces Inflammation and Bone Loss Primarily through Danger Signaling, Not TLR4 Activation: Implications for DAMP-ening Implant Related Inflammation. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 7, pp. e0160141. DOI: 10.1371/journal.pone.0160141
60. Kwak J., Choi S.J., Oh W., Yang Y.S., Jeon H.B., Jeon E.S. Cobalt Chloride Enhances the Anti-Inflammatory Potency of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells through the ERK-HIF-1 α -MicroRNA-146a-Mediated Signaling Pathway. *Stem. Cells International*, 2018, vol. 2018, 12 p. DOI: 10.1155/2018/4978763

61. Xu J., Nyga A., Li W., Zhang X., Gavara N., Knight M.M., Shelton J.C. Cobalt ions stimulate a fibrotic response through matrix remodelling, fibroblast contraction and release of pro-fibrotic signals from macrophages. *European Cells and Materials*, 2018, no. 36, pp. 142–155. DOI: 10.22203/eCM.v036a11
62. Ratha S., Dasa L., Kokatea S., Ghosha N., Dixita P., Routb N., Singhe S.P., Chattopadhyaya S. [et al.]. Inhibition of histone/lysine acetyltransferase activity kills CoCl₂-treated and hypoxia-exposed gastric cancer cells and reduces their invasiveness. *Int J. Biochem. Cell. Biol.*, 2017, no. 82, pp. 28–40. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.11.014
63. Li C.-L., Xu Z.-B., Fan X.-L., Chen H.-X., Yu Q.-N., Fang S.-B., Wang S.-Y., Lin Y.-D., Fu Q.-L. MicroRNA-21 Mediates the Protective Effects of Mesenchymal Stem Cells Derived from iPSCs to Human Bronchial Epithelial Cell Injury Under Hypoxia. *Cell. Transplantation.*, 2018, vol. 27, no. 3, pp. 571–583. DOI: 10.1177/0963689718767159
64. Permenter M.G., Dennis W.E., Sutto T.E., Jackson D.A., Lewis J.A. [et al.]. Exposure to Cobalt Causes Transcriptional and Proteomic Changes in Two Rat Liver Derived Cell Lines. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e83751. DOI: 10.1371/journal.pone.0083751
65. Salnikow K., Zhitkovich A. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 28–44. DOI: 10.1021/tx700198a
66. Salnikow K., Aprelikova O., Ivanov S., Tackett S., Kaczmarek M., Karaczyn A., Yee H., Kasprzak K.S., Niederhuber J. Regulation of hypoxia-inducible genes by ETS1 transcription factor. *Carcinogenesis*, 2008, vol. 29, no. 8, pp. 1493–1499. DOI: 10.1093/carcin/bgn088
67. Chervona Y., Costa M. The control of histone methylation and gene expression by oxidative stress, hypoxia and metals. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012, vol. 53, no. 5, pp. 1041–1047. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.020
68. Brocato J., Costa M. Basic Mechanics of DNA Methylation and the Unique Landscape of the DNA Methylome in Metal-Induced Carcinogenesis. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2013, vol. 43, no. 6, pp. 493–514. DOI: 10.3109/10408444.2013.794769
69. Bae S., Jeong H.-J., Cha H.J., Kim K., Choi Y.M., An I.-S., Koh H.J., Lim D.J. [et al.]. The hypoxia-mimetic agent cobalt chloride induces cell cycle arrest and alters gene expression in U266 multiple myeloma cells. *International journal of molecular medicine*, 2012, no. 30, pp. 1180–1186. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1115
70. Hattori S., Kamiya T., Hara H., Ninomiya M., Koketsu M., Adach T. CoCl₂ Decreases EC-SOD Expression through Histone Deacetylation in COS7 Cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 2016, vol. 39, no. 12, pp. 2036–2041. DOI: 10.1248/bpb.b16-00551
71. Chen R., Jiang T., She Y., Xu J., Li C., Zhou S., Shen H., Shi H., Liu S. Effects of Cobalt Chloride, a Hypoxia-Mimetic Agent, on Autophagy and Atrophy in Skeletal C2C12 Myotubes. *Biomed. Res. Int.*, 2017, no. 7097580. DOI: 10.1155/2017/7097580
72. Tan L., Lai X., Zhang M., Zeng T., Liu Y., Deng X., Qiu M., Li J. [et al.]. A stimuli-responsive drug release nanoplat-form for kidney-specific anti-fibrosis treatment. *Biomater. Sci.*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 1554–1564. DOI: 10.1039/c8bm01297k
73. Stenger C., Naves T., Verdier M., Ratinaud M.H. The cell death response to the ROS inducer, cobalt chloride, in neuroblastoma cell lines according to p53 status. *Int J. Oncol.*, 2011, vol. 39, no. 3, pp. 601–609. DOI: 10.3892/ijo.2011.1083
74. Chimeh U., Zimmerman M.A., Gilyazova N., Li P.A. B355252, A Novel Small Molecule, Confers Neuroprotection Against Cobalt Chloride Toxicity In Mouse Hippocampal Cells Through Altering Mitochondrial Dynamics And Limiting Auto-phagy Induction. *Int J. Med. Sci.*, 2018, vol. 15, no. 12, pp. 1384–1396. DOI: 10.7150/ijms.24702
75. Kumanto M., Paukeri E.-L., Nieminen R., Moilanen E. Cobalt (II) Chloride Modifies the Phenotype of Macrophage Activation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2017, no. 121, pp. 98–105. DOI: 10.1111/bcpt.12773
76. Luo H.-M., Du M.-H., Lin Z.-L., Zhang L., Ma L. [et al.]. Valproic Acid Treatment Inhibits Hypoxia-Inducible Factor 1 α Accumulation and Protects against Burn-Induced Gut Barrier Dysfunction in a Rodent Model. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 10, pp. e77523. DOI: 10.1371/journal.pone.0077523
77. Kim Y.J., Park S.J., Kim N.R., Chin H.S. Effects of Histone Deacetylase Inhibitor (Valproic Acid) on the Expression of Hypoxia-inducible Factor-1 Alpha in Human Retinal Müller Cells. *Korean J. Ophthalmol.*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 80–85. DOI: 10.3341/kjo.2017.31.1.80
78. Ho J.J., Metcalf J.L., Yan M.S., Turgeon P.J., Wang J.J., Chalsev M., Petruzzello-Pellegrini T.N., Tsui A.K. [et al.]. Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 34, pp. 29003–29020. DOI: 10.1074/jbc.M112.373365

Dolmatov S.I., Sataeva T.P., Zukow W. Modern aspects of regulatory, pathophysiological and toxic effects of cobalt ions during oral intake in the human body. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 161–174. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.19.eng

Получена: 21.05.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019

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

10.06–13.09.2019

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) № 102 от 18.06.2019 г. «О внесении изменений в Решение Коллегии ЕЭК № 80 от 30 июня 2017 г.»

Свидетельство о государственной регистрации продукции теперь может оформляться в виде электронного документа. Кроме того, изложена в новой редакции единая форма свидетельства о государственной регистрации продукции; внесены поправки в Правила оформления свидетельства о государственной регистрации продукции; скорректирован Порядок формирования и ведения единого реестра свидетельств о государственной регистрации продукции.

Решение Коллегии ЕЭК № 112 от 09.07.2019 г. «О порядке введения в действие изменений в технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011)»

Уточнены сроки действия документов о подтверждении соответствия парфюмерно-косметической продукции требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции».

Установлено, что принятые до 5 мая 2020 г. включительно документы о подтверждении соответствия парфюмерно-косметической продукции обязательным требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011) действительны до окончания срока их действия. Выданные до указанной даты документы о государственной регистрации парфюмерно-косметической продукции, в отношении которой названным Решением внесены изменения, подтверждающие соответствие обязательным требованиям, установленным указанным техническим регламентом, действительны до 5 мая 2023 г. включительно.

Решение Коллегии ЕЭК № 119 от 16.07.2019 г. «О внесении изменений в Решение Коллегии ЕЭК № 11 от 26 января 2016 г.»

Определены особенности действия технического регламента Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» в Киргизии. Установлено, что документы об оценке соответствия обязательным требованиям, установленным законодательством Киргизии, выданные или принятые в отношении мо-

лочной продукции до 12 августа 2017 г., действительны до окончания срока их действия, но не позднее 12 августа 2022 г. До 12 августа 2022 г. допускаются производство и выпуск в обращение молочной продукции в соответствии с требованиями законодательства Киргизии при наличии документов об оценке соответствия. Маркировка такой продукции единым знаком обращения продукции на рынке государств-членов ЕАЭС не допускается.

Рекомендация Коллегии ЕЭК № 22 от 23.07.2019 г. «О взаимодействии органов государственного контроля (надзора) за соблюдением требований технических регламентов Евразийского экономического союза и таможенных органов государств-членов Евразийского экономического союза в целях предотвращения выпуска в обращение продукции, не соответствующей требованиям технических регламентов Евразийского экономического союза»

Определен порядок взаимодействия уполномоченных органов государств-членов ЕАЭС при соблюдении требований технических регламентов. Рекомендации включают в себя порядок действий органов государственного контроля (надзора) и таможенных органов при выявлении такой продукции. При взаимодействии органов государственного контроля (надзора) и таможенных органов государств-членов рекомендовано использовать информационные ресурсы ЕЭК.

Решение Коллегии ЕЭК № 132 от 06.08.2019 г. «О внесении изменений в перечень товаров, для которых установлены единые санитарные требования (согласно кодам ТН ВЭД ЕАЭС), раздела 1 главы II Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)»

Внесены изменения в перечень товаров, для которых установлены единые санитарные требования, в части установления допустимых уровней содержания глицидиловых эфиров жирных кислот. Дополнения внесены, в частности, в разделы, классифицирующие масла растительные, предназначенные для непосредственного употребления человеком в пищу и в качестве продовольственного (пищевого) сырья, адаптированные молочные смеси (сухие, жидкие, пресные и кисломолочные) и про-

дукты на основе частично гидролизированных белков, специализированные продукты для лечебного питания детей и прочее.

Решение Коллегии ЕЭК № 134 от 06.08.2019 г. «О порядке введения в действие изменений в технический регламент Таможенного союза “О безопасности средств индивидуальной защиты” (ТР ТС 019/2011)»

Установлено, что документы об оценке соответствия средств индивидуальной защиты обязательным требованиям ТР ТС «О безопасности средств индивидуальной защиты» (ТР ТС 019/2011) № 878 от 9 декабря 2011 г., выданные или принятые № 55 до 28 мая 2019 г., действительны до окончания срока их действия. Выпуск в обращение на таможенной территории ЕАЭС продукции, являющейся объектом технического регулирования, при наличии указанных документов об оценке соответствия допускается до окончания срока их действия. Обращение такой продукции допускается в течение установленного срока службы или срока годности.

Федеральный закон № 195-ФЗ от 26.07.2019 г. «О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха»

С 1 января 2020 г. по 31 декабря 2024 г. в 12 городах Российской Федерации (Братск, Красноярск, Липецк, Магнитогорск, Медногорск, Нижний Тагил, Новокузнецк, Норильск, Омск, Челябинск, Череповец и Чита) будет проводиться эксперимент по квотированию выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух. Цель – снижение уровня загрязнения атмосферного воздуха в городских округах. Квотирование будет осуществляться на основе сводных расчетов рассеивания выбросов. В перечень квотируемых будут включаться объекты, влияющие на превышение гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха. Определение перечня объектов возложено на Росприроднадзор при участии Роспотребнадзора и уполномоченного органа субъекта РФ.

Для каждой территории будет утверждаться комплексный план мероприятий по снижению выбросов загрязняющих веществ. Будут установлены значения целевых показателей, которые должны быть достигнуты в процессе его реализации. Планируется создание федеральной информационной системы мониторинга качества атмосферного воздуха в указанных 12 городах. Предоставление общедоступной информации, содержащейся в данной системе, будет осуществляться на безвозмездной основе.

Указ Президента РФ № 254 от 06.06.2019 г. «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года»

К числу приоритетных направлений, по которым будет развиваться здравоохранение, отнесены:

формирование системы мотивации граждан к ведению здорового образа жизни; разработка новых медицинских технологий и их внедрение в систему здравоохранения; расширение перечня профилактических прививок; совершенствование системы медицинского образования и кадрового обеспечения системы здравоохранения; совершенствование функционирования единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения; совершенствование механизмов лекарственного обеспечения граждан, а также механизма ценообразования на лекарственные препараты; совершенствование контрольно-надзорной деятельности в сферах здравоохранения и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения посредством применения риск-ориентированного подхода.

Информация Совета при Президенте Российской Федерации по развитию гражданского общества и правам человека от 11.06.2019 г. «Минприроды и Роспотребнадзор направили экологической комиссии СПЧ предложения о сокращении образования отходов»

Минприроды России и Роспотребнадзор поддерживают инициативу введения запрета на продажу одноразовых изделий из пластика как инструмент, направленный на снижение степени негативного воздействия хозяйственной деятельности на окружающую среду, и предлагают исключить из хозяйственного оборота одноразовые посуду и пакеты из пластика.

Роспотребнадзор полагает целесообразным законодательно закрепить: поэтапное сокращение (вплоть до полного запрета) производства одноразовых пластиковых пакетов для розничной торговли; стимулирование производства и использования многоразовой упаковки, а также полимерных материалов, способных саморазрушаться на составные элементы при определенных условиях (например, в компосте, под воздействием ультрафиолетовых лучей, температуры и т.п.); стимулирование вовлечения во вторичный оборот тары и упаковки; обязательную сертификацию знака «биоразлагаемая упаковка» 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, о поддержке порядка использования пищевых отходов и невостребованных пищевых продуктов (отходов) как источников биоэнергетики.

Распоряжение Правительства РФ № 1533-р от 13.07.2019 г. «О внесении изменений в распоряжение Правительства РФ № 792-р от 28.04.2018 г.»

В перечень отдельных товаров, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации, включены отдельные виды молочной продукции. В перечень включена продукция, имеющая следующую

щие коды ОКПД 2: 10.51.11, 10.51.12, 10.51.21, 10.51.22, 10.51.30, 10.51.40, 10.51.51, 10.51.52, 10.51.55, 10.51.56, 10.52.10. Срок введения обязательной маркировки будет определен по результатам эксперимента по маркировке средствами идентификации отдельных видов молочной продукции, предусмотренного Постановлением Правительства РФ № 836 от 29.06.2019 г.

Постановление Правительства РФ № 761 от 14.06.2019 г. «О признании утратившим силу постановления Правительства Российской Федерации № 1019 от 7 октября 2016 г.»

Правительство РФ отменило введение в действие утвержденного им Технического регламента о безопасности химической продукции, который в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 1019 от 07.10.2016 г., должен был вступить в силу с 1 июля 2021 г. Со 2 июня 2021 г. будет действовать Технический регламент Евразийского экономического союза «О безопасности химической продукции» (ТР ЕАЭС 041/2017), утвержденный Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 19 от 03.03.2017 г.

Постановление Правительства РФ № 790 от 22.06.2019 г. «О проведении на территории Российской Федерации эксперимента по маркировке средствами идентификации отдельных позиций продукции легкой промышленности»

С 27 июня по 30 ноября 2019 г. на территории РФ будет проводиться эксперимент по маркировке средствами идентификации продукции легкой промышленности, в том числе: предметов одежды, изготовленных из натуральной или композиционной кожи, блузок, блуз и блузонов трикотажных, пальто, полупальто, накидок, плащей, курток (включая лыжные), ветровок, штормовок и аналогичных изделий, белья постельного, столового, туалетного и кухонного. Целями эксперимента являются в числе прочего: противодействие незаконному ввозу, производству и обороту продукции легкой промышленности, а также повышение собираемости таможенных и налоговых платежей; осуществление участниками эксперимента первичного наполнения подсистемы национального каталога маркированных товаров информационной системы мониторинга состава сведений о товаре.

Постановление Правительства РФ № 814 от 26.06.2019 г. «О проведении эксперимента по маркировке средствами идентификации духов и туалетной воды на территории Российской Федерации»

С 1 июля по 30 ноября 2019 г. на территории РФ будет проводиться эксперимент по маркировке средствами идентификации духов и туалетной воды для обеспечения противодействия незаконному ввозу, производству и обороту духов и туалетной воды, в том числе контрафактных, а также для повышения собираемости таможенных и налоговых платежей

и первичного наполнения подсистемы национального каталога маркированных товаров информационной системы мониторинга духов и туалетной воды.

Постановление Правительства РФ № 836 от 29.06.2019 г. «О проведении эксперимента по маркировке средствами идентификации отдельных видов молочной продукции на территории Российской Федерации»

С 15 июля 2019 г. по 29 февраля 2020 г. на территории РФ будет проводиться эксперимент по маркировке средствами идентификации отдельных видов молочной продукции: молочной продукции, выработанной из пастеризованного, ультрапастеризованного, стерилизованного, ультравысокотемпературно-обработанного молока, и (или) пастеризованных, ультрапастеризованных, стерилизованных, ультравысокотемпературно-обработанных молочных продуктов, изготовленных промышленным способом и упакованных в потребительскую тару.

Целями эксперимента являются в числе прочего: противодействие незаконному ввозу, производству и обороту отдельных видов молочной продукции, в том числе контрафактной, а также для повышения собираемости таможенных и налоговых платежей; анализ целесообразности введения обязательной маркировки средствами идентификации отдельных видов молочной продукции; оценка эффективности и результативности отраслевого компонента «молочная продукция» государственной системы мониторинга за оборотом товаров, подлежащих обязательной маркировке.

«Перечень федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих функции по нормативно-правовому регулированию в сферах осуществления государственного контроля (надзора), и федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих контрольно-надзорные функции, участвующих в реализации механизма “регуляторной гильотины”, видов федерального государственного контроля (надзора), осуществляемых федеральными органами исполнительной власти, на которые должен быть распространен механизм “регуляторной гильотины” (утв. Правительством РФ 04.07.2019 г.)»

Определен перечень госорганов, подпадающих под «регуляторную гильотину». «Регуляторная гильотина» направлена на решение проблемы избыточной нагрузки со стороны контрольно-надзорных органов на российский бизнес. Перечень включает министерства и службы (в числе которых МВД России, МЧС России, Минюст России, Минтруд России, Минкомсвязь России, Роспотребнадзор, Ростехнадзор, Рособrnадзор, ФАС России), осуществляющих функции по нормативно-правовому регулированию в сферах государственного контроля (надзора), а также контрольно-надзорные функции. Утвержден «План ме-

роприятий» («дорожная карта») по реализации механизма «регуляторной гильотины» (утв. Правительством РФ № 4714п-ПЗ6 29.05.2019 г.) Определен порядок реализации механизма «регуляторной гильотины».

Постановление Правительства РФ № 895 от 13.07.2019 г. «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации»

Роспотребнадзор уполномочен осуществлять надзор и контроль за исполнением обязательных требований законодательства РФ в области обеспечения качества и безопасности пищевых продуктов. Уточнено также, что федеральный государственный надзор в области защиты прав потребителей включает в себя в том числе организацию и проведение проверок соответствия товаров (работ, услуг) обязательным требованиям, обеспечивающим качество и безопасность пищевых продуктов, материалов и изделий, контактирующих с пищевыми продуктами.

Постановление Правительства РФ № 1089 от 24.08.2019 г. «О введении временного количественного ограничения на ввоз озоноразрушающих веществ в Российскую Федерацию в 2019 году»

С 7 сентября по 31 декабря 2019 г. вводится ограничение на ввоз в РФ отдельных озоноразрушающих веществ. Ограничения касаются озоноразрушающих веществ, указанных в группе I списка С раздела 2.1 перечня товаров, в отношении которых установлен разрешительный порядок ввоза на таможенную территорию Евразийского экономического союза или вывоза с таможенной территории Евразийского экономического союза, приложения № 2 к решению Коллегии ЕЭК № 30 от 21.04.2015 г. «О мерах нетарифного регулирования», согласно приложению к Постановлению.

Распоряжение Правительства РФ № 1906-р от 28.08.2019 г. «Об утверждении плана мероприятий по реализации Основ государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу»

Определен перечень мероприятий, необходимых для обеспечения химической и биологической безопасности РФ на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу. Перечень включает в себя в числе прочего: подготовку проекта федерального закона «О биологической безопасности Российской Федерации», а также актов, необходимых для его реализации; подготовку проекта федерального закона «О химической безопасности Российской Федерации», а также актов, необходимых для его реализации; подготовку проекта федерального закона «О промышленной безопасности» (новая редакция), предусматривающего в том числе проведение аудита систем управления промышленной безопасностью на химически опасных производственных объ-

ектах; внесение изменений в Федеральный закон «О лицензировании отдельных видов деятельности», актуализацию списков контролируемых товаров и технологий, утвержденных Указами Президента РФ № 1082 от 28 августа 2001 г., присоединение Российской Федерации к международным договорам в области трансграничного перемещения генно-модифицированных организмов и др.

Информация Роспотребнадзора от 01.07.2019 г. «О рекомендациях к размещению (выкладке) молочных, молочных составных и молокосодержащих продуктов в местах продажи»

Роспотребнадзор напоминает, что с 1 июля 2019 г. вступило в силу Постановление Правительства РФ № 50 от 28.01.2019 г., которым, помимо прочего, установлена обязанность размещать в торговом зале или ином месте молочные, молочные составные и молокосодержащие продукты способом, позволяющим визуально отделить указанные продукты от иных пищевых продуктов. Также указанные продукты должны сопровождаться информационной надписью «Продукты без заменителя молочного жира».

18 июня 2019 г. Роспотребнадзором и Минпромторгом России издан совместный Приказ № 368/2098 «Об утверждении методических рекомендаций о рекомендуемых способах размещения (выкладки) молочных, молочных составных и молокосодержащих продуктов в торговом зале или ином месте продажи, позволяющих их визуально отделить от иных пищевых продуктов, а также о рекомендуемых способах сопровождения такой продукции информационной надписью “Продукты без заменителя молочного жира” (далее – Методические рекомендации)». Методические рекомендации позволяют обеспечить право потребителя на получение необходимой и достоверной информации о товарах, которое защищено положениями статьи 8 Закона РФ № 2300-1 от 07.02.1992 г. «О защите прав потребителей».

Информация Роспотребнадзора «О возможности применения национального законодательства о защите прав потребителей к покупкам в зарубежных Интернет-магазинах»

Роспотребнадзор информирует о возможности применения российского законодательства о защите прав потребителей при покупках в иностранных Интернет-магазинах. Сообщается, что на сайте Верховного суда РФ опубликовано Постановление Пленума Верховного суда РФ № 24 от 09.07.2019 г. «О применении норм международного частного права судами Российской Федерации», которым разъясняется, на что ориентироваться судам при рассмотрении дел, в которых российские потребители подают иск против иностранного Интернет-магазина или онлайн-площадки, оказывающей трансграничные услуги.

В частности: потребитель в российском суде освобождается от уплаты государственной пошлины (по искам до 1 млн рублей), а с продавца подлежит взысканию штраф за невыполнение добровольно законных требований покупателя; сайт в сети Интернет может рассматриваться как ориентированный на российских потребителей, если одним из его языков является русский язык, цены приведены в российских рублях, указаны контактные телефоны с российскими кодами или имеются другие аналогичные доказательства (например, владелец сайта заказывал услуги, направленные на повышение цитируемости его сайта у российских пользователей сети Интернет); суд вправе по своей инициативе обеспечить защиту прав потребителя, предоставляемую императивными нормами права страны места жительства потребителя.

Письмо Роспотребнадзора № 02/7115-2019-23 от 21.05.2019 г. «О форме оценки соответствия продукции»

Разъяснены особенности оценки соответствия продукции, классифицируемой в товарных позициях 3901–3911 ТН ВЭД ЕАЭС, предназначенной для использования в практике хозяйственно-питьевого водоснабжения или при производстве пищевых продуктов. Сообщается, в частности, что сырье, активно действующие вещества, предназначенные исключительно для производства парфюмерно-косметической продукции, средств бытовой химии, средств защиты растений и средств дезинфекции, дезинсекции и дератизации, а также продукции фармацевтической промышленности, не подлежат государственной регистрации.

Подлежат оценке соответствия в форме государственной регистрации первичные формы из кодов ТН ВЭД ЕАЭС 3901–3911: товары, предназначенные для использования в практике хозяйственно-питьевого водоснабжения или при производстве пищевых продуктов, в случае отнесения их изготовителем к продукции, указанной в пунктах 8–9 Раздела II: «Материалы, оборудование, устройства и другие технические средства водоподготовки, предназначенные для использования в системах хозяйственно-питьевого водоснабжения (п. 9), или потенциально опасные химические и биологические вещества и изготавливаемые на их основе препараты... (п. 8)».

«Методические рекомендации об использовании устройств мобильной связи в общеобразовательных организациях» (утв. Роспотребнадзором № МР 2.4.0150-19, Рособринадзором № 01-230/13-01 14.08.2019 г.)

Документом рекомендуется в том числе:

- ограничить использование учениками мобильных телефонов во время учебного процесса;
- предусмотреть перевод мобильных телефонов в режим «без звука» при входе в школу (с исключением использования режима вибрации);

- предусмотреть места хранения во время образовательного процесса мобильных телефонов учеников (при наличии необходимости);

- проводить регулярную информационно-просветительскую и разъяснительную работу о рисках здоровью от воздействия электромагнитного излучения, генерируемого мобильными телефонами.

Предусматривается распространение памятки для учеников, родителей и учителей по профилактике неблагоприятных для здоровья и обучения детей эффектов от воздействия телефонов.

Приказ Минприроды России № 355 от 06.06.2019 г. «Об утверждении нормативного документа в области охраны окружающей среды “Технологические показатели наилучших доступных технологий производства продуктов питания”»

Утверждены показатели, которые должны быть учтены при оценке технологии:

- показатели выбросов в атмосферный воздух, в частности, взвешенных веществ, аммиака, метана, ацетона, свинца и его соединений, сероводорода при производстве консервов мясных и мясосодержащих, колбасной и деликатесной продукции, полуфабрикатов, переработке и консервировании фруктов и овощей, производстве жестяной тары для консервирования фруктов и овощей, жиров специального назначения, маргаринов и спредов, сахара;

- показатели сбросов в водные объекты в числе прочего взвешенных веществ, железа, фенола, фосфатов, нефтепродуктов.

ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Межгосударственный стандарт. «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» (введен в действие Приказом Росстандарта № 385-ст от 15.07.2019 г.)

С 1 сентября 2019 г. введен в действие в качестве национального стандарта РФ межгосударственный стандарт ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»

Стандарт вводится взамен ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 и идентичен международному стандарту ISO/IEC 17025: 2017 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий (“General requirements for the competence of testing and calibration laboratories”, IDT)».

Стандарт устанавливает общие требования к компетентности, беспристрастности и стабильному функционированию лабораторий, применим ко всем организациям, занимающимся лабораторной деятельностью, независимо от численности персонала.

Заказчики лабораторий, регулирующие органы, организации и схемы, использующие паритетную оценку, органы по аккредитации, а также другие стороны применяют настоящий Стандарт при подтверждении или признании компетентности лабораторий.