

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN (print) 2308-1155  
ISSN (online) 2308-1163  
ISSN (eng-online): 2542-2308

# Анализ риска здоровью

Health Risk  
Analysis



[journal.fcisk.ru](http://journal.fcisk.ru)

2020 / № 4

**CYBERLENINKA**

 **Crossref**

 **ВЫСШАЯ  
АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ (ВАК)**  
при Министерстве образования и науки Российской Федерации

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС  
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ   
**Science Index**

 **ULRICHSWEB™**  
GLOBAL SERIALS DIRECTORY

**DOAJ** DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS



**OAJI** Open Academic  
.net Journals Index

 **AcademicKeys**  
UNLOCKING ACADEMIC CAREERS

 **WorldCat®**

**Google**  
scholar

**EZ3**  
**Elektronische**  
Zeitschriftenbibliothek

 **Academic  
Resource  
Index**  
ResearchBib

 **CiteFactor**  
Academic Scientific Journals

 **NSD ERIH PLUS**  
EUROPEAN REFERENCE INDEX FOR THE  
HUMANITIES AND SOCIAL SCIENCES

 **BASE**  
Bielefeld Academic Search Engine

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛАНЬ»  
 **ЭБС**

**Scopus**

 **ICMJE**  
INTERNATIONAL COMMITTEE OF  
MEDICAL JOURNAL EDITORS

 **EuroPub**  
Committee of Editors of Social Journals

Журнал «Анализ риска здоровью» входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук.

Издание представлено в следующих международных и российских базах данных: Scopus, CyberLeninka, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Open Academic Journal Index, AcademicKeys, Google Scholar, CiteFactor, ResearchBib, ERIH Plus, Universal Impact Factor, ВИНТИ, BASE, ICMJE (International committee of Medical journal editors), Electronic Journals Library, EuroPub, Издательство «Лань», Все науки и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

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 30.12.2020.

Формат 90×60/8.

Усл. печ. л. 25,0.

Заказ № 1480/2020.

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

# 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. Упсала, 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. Перевалов – д.м.н., проф. (г. Пермь)

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

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

Ж. Райс – 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)

# 4

Октябрь 2020 декабрь

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

*С.И. Сычик*  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ  
ФАКТОРОВ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ COVID-19  
СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ:  
РЕЗУЛЬТАТЫ КРОСС-СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*В.С. Степанов*  
ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ СМЕРТНОСТИ В РЕГИОНАХ  
ОТ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АКТИВНЫХ НОСИТЕЛЕЙ  
SARS-CoV-2 И РЕСУРСОВ ОРГАНИЗАЦИЙ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*Н.В. Зайцева, П.З. Шур, В.Б. Алексеев,  
А.А. Савочкина, А.И. Савочкин, Е.В. Хрущева*  
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАТЕГОРИЙ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА, ОБУСЛОВЛЕННОГО  
РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ  
РАБОТНИКОВ, СВЯЗАННЫМИ С КОМПЛЕКСОМ  
ФАКТОРОВ РАБОЧЕЙ СРЕДЫ И ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА

### ОЦЕНКА РИСКА В ГИГИЕНЕ

*А.С. Крига, С.В. Никитин, Е.Л. Овчинникова, О.В. Плотникова,  
А.С. Колчин, М.Н. Черкашина, И.Г. Винокурова, М.А. Дунаева*  
О ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА  
«ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ» НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ОМСКА

*М.А. Землянова, А.Н. Пережогин, Ю.В. Кольдибекова*  
ТЕНДЕНЦИИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО  
НАСЕЛЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ОСНОВНЫМИ  
АЭРОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА В УСЛОВИЯХ  
СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО  
ВОЗДУХА ПРЕДПРИЯТИЯМИ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО  
И ДЕРЕВООБРАБАТЫВАЮЩЕГО ПРОФИЛЯ

*О.А. Маклакова, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов*  
МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ РИСКА  
РАЗВИТИЯ КОМОРИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ  
ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

*Н.В. Зайцева, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов,  
М.В. Глухих, М.Р. Камалtdинов*  
ЭМЕРДЖЕНТНОСТЬ И ВАРИАТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ  
ПОГОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
НА ОЖИДАЕМУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ  
НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С УЧЁТОМ  
ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ РЕГИОНОВ  
ПО СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИМ И САНИТАРНО-  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ ДЕТЕРМИНАНТАМ

*О.М. Филькина, Е.А. Воробьева, Н.В. Долотова,  
О.Ю. Кочерова, А.И. Малышкина*  
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИФРОВЫХ  
УСТРОЙСТВ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА  
РАЗВИТИЯ МИОПИИ У ШКОЛЬНИКОВ

*С.Л. Валина, И.Е. Штина, О.А. Маклакова,  
Д.А. Эйфельд, О.Ю. Устинова*  
МАРКЕРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕАЛИЗАЦИИ  
У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ  
РЕАКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АЭРОГЕННЫМ  
ВОЗДЕЙСТВИЕМ СОЕДИНЕНИЙ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ

*Г.Ф. Мухаммадиева, А.Б. Бакиров, Д.О. Каримов,  
Э.Р. Кудояров, Л.Ш. Назарова, Я.В. Валова, М.М. Зиятдинова*  
АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ КОМПОНЕНТОВ  
ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ОРГАНИЗМОВ  
КАК ЭЛЕМЕНТ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО НАДЗОРА  
ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

## PREVENTIVE HEALTHCARE: TOPICAL ISSUES OF HEALTH RISK ANALYSIS

4 *S.I. Sychik*  
PREVALENCE OF BEHAVIORAL RISK FACTORS  
THAT CAUSE CONTAGION WITH COVID-19  
AMONG POPULATION IN BELARUS: RESULTS  
OBTAINED VIA CROSS-SECTIONAL STUDY

12 *V.S. Stepanov*  
DEPENDENCE BETWEEN MORTALITY IN REGIONS  
AND PREVALENCE OF ACTIVE SARS-CoV2  
CARRIERS AND RESOURCES AVAILABLE  
TO PUBLIC HEALTHCARE ORGANIZATIONS

23 *N.V. Zaitseva, P.Z. Shur, V.B. Alekseev,  
A.A. Savochkina, A.I. Savochkin, E.V. Khrushcheva*  
METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESSING  
CATEGORIES OF OCCUPATIONAL RISK  
PREDETERMINED BY VARIOUS HEALTH  
DISORDERS AMONG WORKERS RELATED TO  
OCCUPATIONAL AND LABOR PROCESS FACTORS

### RISK ASSESSMENT IN HYGIENE

31 *A.S. Kriga, S.V. Nikitin, E.L. Ovchinnikova, O.V. Plotnikova,  
A.S. Kolchin, M.N. Cherkashina, I.G. Vinokurova, M.A. Dunaeva*  
ON IMPLEMENTATION OF «CLEAN AIR» FEDERAL  
PROJECT IN OMSK

46 *M.A. Zemlyanova, A.N. Perezhogin, Yu.V. Koldibekova*  
TRENDS DETECTED IN CHILDREN'S HEALTH AND  
THEIR RELATION WITH BASIC AEROGENIC RISK  
FACTORS UNDER EXPOSURE TO SPECIFIC AMBIENT  
AIR CONTAMINATION CAUSED BY METALLURGIC  
AND WOOD-PROCESSING ENTERPRISES

54 *O.A. Maklakova, N.V. Zaitseva, D.A. Kiryanov*  
METHODOLOGICAL ASPECTS IN ASSESSING RISKS  
OF COMORBID PATHOLOGY OCCURRENCE  
UNDER EXPOSURE TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL  
FACTORS

62 *N.V. Zaitseva, S.V. Kleyn, D.A. Kiryanov,  
M.V. Glukhikh, M.R. Kamaltdinov*  
EMERGENCE AND VARIABILITY OF INFLUENCE  
EXERTED BY WEATHER AND CLIMATIC FACTORS  
ON LIFE EXPECTANCY IN THE RUSSIAN FEDERATION  
TAKING INTO ACCOUNT DIFFERENTIATION  
OF RF REGIONS AS PER SOCIOECONOMIC  
AND SANITARY-EPIDEMIOLOGIC DETERMINANTS

76 *O.M. Filkina, E.A. Vorobyova, N.V. Dolotova,  
O.Yu. Kocherova, A.I. Malysheva*  
LONG USE OF DIGITAL DEVICES AS A RISK  
FACTOR THAT CAUSES MYOPIA OCCURRENCE  
IN SCHOOLCHILDREN

84 *S.L. Valina, I.E. Shtina, O.A. Maklakova,  
D.A. Eysfel'd, O.Yu. Ustinova*  
MARKERS SHOWING ALLERGIC REACTIONS  
IN CHILDREN CAUSED BY AEROGENIC EXPOSURE  
TO MANGANESE AND NICKEL COMPOUNDS

92 *G.F. Mukhammadieva, A.B. Bakirov, D.O. Karimov,  
E.R. Kudoyarov, L.Sh. Nazarova, Ya.V. Valova, M.M. Ziatdinova*  
ANALYSIS OF GMO CONTENTS AS A COMPONENT  
IN RISK-ORIENTED SURVEILLANCE OVER FOOD  
PRODUCTS SAFETY

- С.А. Сюрин, А.А. Ковшов*  
УСЛОВИЯ ТРУДА И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ  
ПАТОЛОГИЯ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ЧУКОТСКОГО  
АВТОНОМНОГО ОКРУГА
- М.Ф. Вильк, О.С. Сачкова, Л.А. Леванчук, Е.О. Латынин*  
ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ,  
КОНТАКТИРУЮЩИХ С АЭРОЗОЛЯМИ  
МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ПЫЛЕВЫХ ЧАСТИЦ
- Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова, Н.А. Попова, О.А. Мальцева*  
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ЛЕТУЧИХ  
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (ТРИХЛОРОЭТИЛЕН  
И ТЕТРАХЛОРОЭТИЛЕН) В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ
- ОЦЕНКА РИСКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ**
- С.А. Бугоркова, С.Н. Ключева, О.М. Кудрявцева,  
В.П. Топорков, Т.Н. Щуковская, А.Л. Кравцов,  
Н.И. Микшиц*, *М.А. Тарасов, С.А. Щербаклова, В.В. Кутырев*  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ  
ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ЧУМЫ  
В ПРИКАСПИЙСКОМ ПЕСЧАНОМ ПРИРОДНОМ  
ОЧАГЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ  
ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ
- С.О. Голоднова, И.В. Фельдблюм, Л.В. Юркова,  
Е.В. Сармометов, В.В. Николенко*  
ФАКТОРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ  
ВИЧ СРЕДИ ЛИЦ ИЗ ГРУПП СОЦИАЛЬНОГО РИСКА
- МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ  
ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА**
- А.М. Иванов, А.Ж. Гильманов, Н.Н. Малютина,  
Я.Б. Ховаева, О.Ю. Ненашева, Г.И. Элькин, Д.Ю. Соснин*  
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА  
КАК ФАКТОР РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ  
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ
- ОЦЕНКА РИСКА В ОРГАНИЗАЦИИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- В.А. Беляева*  
ПРЕДЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР  
РИСКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ  
С РАЗНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ
- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**
- О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, О.А. Казакова*  
ВАНАДИЙ В СРЕДЕ ОБИТАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА  
НЕГАТИВНОЙ МОДИФИКАЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ:  
НАУЧНЫЙ ОБЗОР
- А.Х. Аширметов, И.Р. Мавлянов,  
З.И. Мавлянов, Г.Ж. Жарылкасынова*  
COVID-19: ИЗВЕСТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НОВЫЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ
- Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева*  
СОВРЕМЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА  
ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ
- В.А. Капцов, А.В. Чиркин*  
ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ РЕСПИРАТОРНОЙ  
ЗАЩИТЫ РАБОТАЮЩИХ: ОБЗОР МИРОВОЙ  
ПРАКТИКИ
- НОВЫЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ,  
НОРМАТИВНЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ  
ДОКУМЕНТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
В СФЕРЕ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ**
- 98 *S.A. Syurin, A.A. Kovshov*  
WORKING CONDITIONS AND WORK-RELATED  
PATHOLOGIES AT ENTERPRISES LOCATED  
IN CHUKOTKA AUTONOMOUS AREA
- 106 *M.F. Vil'k, O.S. Sachkova, L.A. Levanchuk, E.O. Latynin*  
PECULIARITIES IN ASSESSING OCCUPATIONAL  
HEALTH RISKS FOR WORKERS WHO ARE  
IN CONTACT WITH AEROSOLS CONTAINING  
FINE-DISPERSED DUST PARTICLES
- 113 *T.S. Ulanova, T.V. Nurislamova, N.A. Popova, O.A. Mal'tseva*  
WORKING OUT A PROCEDURE FOR DETERMINING  
POTENTIALLY HAZARDOUS VOLATILE ORGANIC  
COMPOUNDS (TRICHLOROETHYLENE  
AND TETRACHLOROETHYLENE) IN AMBIENT AIR
- HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY**
- 121 *S.A. Bugorkova, S.N. Klyueva, O.M. Kudryavtseva,  
V.P. Toporkov, T.N. Shchukovskaya, A.L. Kravtsov,  
N.I. Mikshits*, *M.A. Tarasov, S.A. Shcherbakova, V.V. Kutyrev*  
IMMUNOLOGIC MONITORING OVER PEOPLE  
VACCINATED AGAINST PLAGUE IN CASPIAN  
SAND NATURAL FOCUS IN ORDER TO ASSESS  
AND MANAGE HEALTH RISKS
- 130 *S.O. Golodnova, I.V. Fel'dblyum, L.V. Yurkova,  
E.V. Sarmometov, V.V. Nikolenko*  
FACTORS THAT CAUSE CONTAGION AND SPREAD  
OF HIV AMONG PEOPLE FROM SOCIAL RISK GROUPS
- MEDICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS RELATED  
TO ASSESSMENT OF IMPACTS EXERTED  
BY RISK FACTORS**
- 137 *A.M. Ivanov, A.Zh. Gil'manov, N.N. Malyutina,  
Ya.B. Khovaeva, O.Yu. Nenashева, G.I. El'kin, D.Yu. Sosnin*  
POLYMORPHISM OF FOLATE CYCLE GENES  
AS A RISK FACTOR OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA
- RISK ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTHCARE**
- 147 *V.A. Belyayeva*  
STRESS BEFORE EXAMS AS A RISK FACTOR CAUSING  
FUNCTIONAL DISORDERS IN THE CARDIOVASCULAR  
SYSTEM IN STUDENTS WITH DIFFERENT METABOLIC  
STATUS
- ANALYTICAL REVIEWS**
- 156 *O.V. Dolgikh, D.G. Dianova, O.A. Kazakova*  
VANADIUM IN THE ENVIRONMENT AS A RISK  
FACTOR CAUSING NEGATIVE MODIFICATION  
OF CELL DEATH (SCIENTIFIC REVIEW)
- 170 *A.Kh. Ashirmetov, I.R. Mavlyanov,  
Z.I. Mavlyanov, G.Zh. Zharylkasynova*  
COVID-19: WELL-KNOWN DRUGS, NEW  
OPPORTUNITIES
- 181 *E.A. Borodulina, E.V. Yakovleva*  
CONTEMPORARY RISK FACTORS THAT CAUSE  
DISSEMINATED LUNG DISEASES
- 188 *V.A. Kaptsov, A.V. Chirkin*  
REQUIREMENTS TO RESPIRATORY PROTECTION  
FOR WORKERS (WORLD PRACTICES REVIEWED)
- 196 **NEW LEGAL, REGULATORY  
AND METHODOLOGICAL DOCUMENTS ISSUED  
IN THE RF IN THE SPHERE OF HEALTH RISK  
ANALYSIS**

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА

УДК [616-036.21: 578.834.1] (476)  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.01

Читать  
онлайн



Научная статья

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ COVID-19 СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: РЕЗУЛЬТАТЫ КРОСС-СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**С.И. Сычик**

Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

*Объектом настоящего исследования явились поведенческие факторы риска инфицирования коронавирусной инфекцией 2019 г. (далее – COVID-19). Оценена распространенность поведенческих факторов риска инфицирования COVID-19 среди населения Республики Беларусь. Представлены результаты онлайн-опроса 7590 респондентов по специально разработанной анкете, охватывающей основные поведенческие факторы риска инфицирования COVID-19, связанные с соблюдением рекомендаций по физическому и социальному дистанцированию, использованием средств индивидуальной защиты, соблюдением правил личной гигиены. Выполнен анализ опроса о субъективной оценке состояния здоровья респондентов и наличии характерных симптомов, проведенного в период вспышки COVID-19 в Республике Беларусь. Анализ данных включал оценку распространенности поведенческих факторов риска, наличия связи между отдельными факторами и значениями отношения распространенностей.*

*Установлены уровни распространенности основных поведенческих факторов риска, оценена мера эффекта воздействия факторов риска на распространенность субъективных жалоб на характерные для COVID-19 симптомы. Показано, что ряд поведенческих факторов риска оказывает достоверное влияние на распространенность субъективных симптомов заболевания. Распространенность субъективных симптомов заболевания выше среди респондентов, регулярно посещающих рабочий коллектив, а также среди тех, члены семьи которых регулярно посещают рабочий коллектив или учебные заведения; среди респондентов, использующих общественный транспорт, ежедневно посещающих торговые объекты и объекты общественного питания; среди респондентов, не соблюдающих физическую дистанцию, недостаточно внимания уделявших гигиене рук и отказавшихся от использования антисептика, имеющих привычку трогать лицо руками; среди курящих респондентов; среди респондентов, посещавших массовые мероприятия, семейные праздники и корпоративы, а также в близком окружении которых имелись лица, вернувшиеся из-за границы.*

*Результаты исследования могут быть использованы для проведения информационных кампаний по профилактике COVID-19, а также стать основой для осуществления более углубленных исследований по оценке вклада различных поведенческих факторов в формирование уровня риска инфицирования COVID-19.*

**Ключевые слова:** поведенческие факторы риска, опрос, коронавирус, COVID-19, пандемия, социальное дистанцирование, личная гигиена, общественное здоровье.

30 января 2020 г. Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) объявил текущую вспышку COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1]. Такое заявление было сделано в соответствии с итогами совещания Комитета по чрезвычайной ситуации, созданного согласно с Международными медико-санитарными правилами. Высокий пандемический потенциал нового штамма коронавируса обусловил

его быстрое распространение по всему миру. По данным ВОЗ по состоянию на 23 июня 2020 г. во всем мире зарегистрировано 8 974 795 подтвержденных случаев COVID-19, в том числе 469 159 случаев смерти [2].

В ответ на новую биологическую угрозу такого масштаба во всех странах мира были приняты беспрецедентные меры по предотвращению распространения инфекции. Введение карантинных мер продиктовано среди прочего и тем, что привержен-

© Сычик С.И., 2020

**Сычик Сергей Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент, директор (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 (17) 284-13-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

ность населения к самостоятельному соблюдению противоэпидемических рекомендаций сталкивается с сильными барьерами мотивационного и социального характера, связанными со значительными экономическими потерями как для отдельного человека, так и для государства в целом. Более того, до тех пор, пока не будет найдена эффективная вакцина, существует вероятность нового всплеска инфекции при ослаблении карантинных мероприятий [3]. Это подтверждает необходимость дополнения карантинных мер эффективными мероприятиями по повышению приверженности населения моделям поведения, позволяющим защитить себя и свое окружение от инфицирования [4].

Пандемия COVID-19 привела к масштабной кампании общественного здравоохранения по распространению и популяризации знаний о мерах индивидуальной профилактики инфицирования: гигиена рук, физическое дистанцирование, респираторный этикет, использование средств индивидуальной защиты и антисептиков и др. Однако, несмотря на широкую популяризацию знаний о мерах профилактики COVID-19, исследования и опросы населения, проведенные в разных странах, свидетельствуют о недостаточной осведомленности граждан о путях передачи, управляемых и неуправляемых факторах риска инфицирования, мерах индивидуальной профилактики инфекции [5–8].

В эффективности реализации противоэпидемических мероприятий и возможности управления ситуацией важную роль играют уровень гигиенической просвещенности населения и готовность к осознанному соблюдению мер личной профилактики. В связи с этим определение уровня осведомленности населения о COVID-19 необходимо для оценки готовности общества к принятию мер по изменению поведения, рекомендованных органами здравоохранения, и выработки первоочередных задач по санитарному просвещению.

По данным некоторых исследований быстрые онлайн-опросы, которые требуют минимальных человеческих ресурсов и могут охватить большое количество респондентов в короткие сроки, являются ценным инструментом для оценки и мониторинга знаний и восприятия инфекционного заболевания населением в разгар вспышки [5, 9].

Проведение научных исследований, направленных на изучение патогенеза, клинических проявлений, методов лечения, разработку вакцины для специфической профилактики COVID-19 имеют огромное значение в борьбе с пандемией, однако изучение поведенческих факторов риска в целях более эффективного управления эпидемическим процессом – не менее важная задача в создании системы противоэпидемических мероприятий.

**Цель исследования** – оценить распространенность поведенческих факторов риска инфицирования COVID-19 среди населения Республики Беларусь.

**Материалы и методы.** Исследование проведено с использованием онлайн-опроса, который, на наш взгляд, является оптимальным способом получения информации о поведенческих факторах риска, позволяющим в короткие сроки осуществить набор первичного материала в условиях ограничительных мероприятий в разгар вспышки. Опрос проведен с использованием специально разработанной анкеты, включающей 23 вопроса. Вопросы охватывали основные поведенческие факторы риска инфицирования COVID-19, связанные с соблюдением рекомендаций по физическому и социальному дистанцированию, использованием средств индивидуальной защиты, соблюдением правил личной гигиены, а также аспекты субъективной оценки состояния здоровья респондентов и наличия характерных симптомов.

Онлайн-опрос проведен на официальном сайте республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены». Для распространения информации об анкетировании и обеспечения широкого охвата населения использованы социальные сети и средства массовой информации.

Кроме целей сбора информации, анкетирование преследовало цели санитарного просвещения населения, которые достигались путем размещения рекомендаций по коррекции поведенческих факторов риска, полученных респондентами после прохождения онлайн-опроса.

За период с 17.04.2020 г. по 23.06.2020 г. анкетирование прошли 7590 человек.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием пакета статистических программ Statistica 13. Анализ данных включал подсчет абсолютных и относительных частот. Для экстенсивных показателей рассчитывали 95%-ный доверительный интервал по методу Вальда, данные представляли в формате  $P$  (95 % ДИ). Значимость различий данных, характеризующих качественные признаки, определяли с использованием таблиц сопряженности  $2 \times 2$  на основании величины критерия соответствия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки меры эффекта воздействия факторов риска рассчитывали значение отношения распространенностей (prevalence ratio – PR) и его 95%-ный доверительный интервал (95 % ДИ).

Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принималось за 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Соблюдение мер социального дистанцирования и физической дистанции при посещении общественных мест является одним из наиболее эффективных мероприятий по предупреждению инфицирования COVID-19 [10, 11]. Анализ результатов ответов респондентов на вопросы, связанные с соблюдением социального и физического дистанцирования, показал следующее: 52,9 % (51,8–54,0) опрошенных продолжали посещать свое рабочее место в соответствии с графиком, 26,2 % (25,2–27,2) – работали в удаленном режиме и 20,9 %

(20,0–21,8) – не работали или находились в трудовом отпуске. Большинство респондентов проживали в квартире (жилом помещении) с семьей или иными лицами – 89,1 % (88,4–89,9). При этом члены семьи тех респондентов, которые имели возможность не контактировать с коллективом, находясь на удаленной работе или в отпуске, также чаще не посещали рабочие места/учреждения образования – 59,8 % (58,2–61,4), чем члены семей респондентов, работающих по графику, – 40,4 % (38,9–41,9) ( $\chi^2 = 285,58, p < 0,001$ ). Только 27,9 % (26,9–28,9) опрошенных перемещались по городу на общественном транспорте, остальные предпочитали велосипед, личный автомобиль или перемещение пешком. На вопрос о соблюдении физической дистанции с другими людьми при нахождении в общественных местах отрицательно ответили только 9,3 % (8,7–10,0), остальные соблюдали дистанцию до 1 м – 48,6 % (47,5–49,7) или 1,5–2 м – 42,1 % (41,0–43,2).

Большинство респондентов – 86,7 % (85,9–87,5) не посещали учреждения общественного питания в последние две недели, 5,7 % (5,2–6,2) – посещали кафе и рестораны один раз в две недели и 7,6 % (7,0–8,2) – один раз в неделю и чаще. Доля опрошенных, посещавших магазины и аптеки один раз в неделю и реже, составила 24,0 % (23,0–25,0), 53,8 % (52,7–54,9) совершали покупки один раз в 3–4 дня и 22,2 % (21,3–23,1) – ежедневно. Только 2,2 % (1,9–2,5) посещали массовые мероприятия (концерты, спортивные соревнования и др.) в течение последних двух недель и 25,1 % (24,1–26,1) принимали участие в семейных праздниках, дружеских встречах, корпоративах.

Анализ различий в соблюдении правил физического дистанцирования между респондентами, посещающими рабочее место и находящимися на удаленной работе/в отпуске, показал, что опрошенные, не посещающие рабочие места, в целом более привержены соблюдению правил дистанцирования. Так, респонденты, не контактирующие с коллективом, реже посещали магазины и аптеки: ежедневные покупки совершали 15,2 % (14,0–16,4) опрошенных данной категории и 28,5 % (27,1–29,9) посещающих рабочий коллектив ежедневно ( $\chi^2 = 376,58, p < 0,001$ ); реже пренебрегали соблюдением дистанции при нахождении в общественных местах: 7,3 % (6,5–8,2) опрошенных, находящихся на удаленной работе/в отпуске, и 11,1 % (10,1–12,1) – посещающих рабочий коллектив ежедневно ( $\chi^2 = 97,09, p < 0,001$ ); реже посещали семейные праздники, дружеские встречи и корпоративы: 23,7 % (22,3–25,1) опрошенных данной категории и 26,4 % (25,0–27,8) – посещающих рабочий коллектив ежедневно ( $\chi^2 = 7,03, p = 0,008$ ).

Физическое дистанцирование является важной мерой профилактики, но другие поведенческие факторы могут также вносить существенный вклад в формирование рисков. По некоторым данным наличие привычки прикасаться к Т-зоне лица может также играть важную роль [3, 4]. В ходе нашего исследования результаты опроса о наличии привычки трогать

лицо руками показали, что такой привычке подвержены 68,4 % (67,4–69,5) опрошенных.

По данным некоторых исследований курение значительно повышает шансы тяжелого течения COVID-19, что обусловлено, в первую очередь, негативным влиянием употребления табака на состояние органов дыхания и иммунную систему [12, 13]. Кроме этого, курение очевидно связано с регулярным контактом рук с Т-зоной лица, что может являться дополнительным поведенческим фактором риска инфицирования. Результаты нашего исследования показали, что 28,9 % (27,9–29,9) опрошенных имели такую вредную привычку, как курение. При этом курильщики чаще отмечали у себя наличие привычки трогать лицо руками – 72,7 % (70,8–74,6), чем некурящие респонденты – 66,7 % (65,4–68,0) ( $\chi^2 = 26,08, p < 0,001$ ).

Соблюдение правил личной гигиены во многом определяет индивидуальный риск инфицирования COVID-19 [13]. Ответы респондентов на вопросы, касающиеся соблюдения правил личной гигиены, распределились следующим образом: 70,2 % (69,2–71,2) опрошенных мыли руки по мере необходимости, но не реже 5–6 раз в день, 20,3 % (19,4–21,2) – примерно каждые три часа и 9,6 % (8,9–10,3) – примерно каждые шесть часов. Использовали антисептик для обработки рук по мере необходимости, но не реже 4–5 раз в день 54,0 % (52,9–55,1) респондентов, не более 2–3 раз в день – 26,6 % (25,6–27,6) и не использовали антисептик вовсе – 19,4 % (18,5–20,3). При этом из тех респондентов, которые мыли руки только раз в шесть часов, 39,3 % (35,8–42,9) не использовали антисептик для обработки рук, а среди респондентов, мывших руки не менее 5–6 раз в день, 58,8 % (57,5–60,1) обрабатывали руки антисептиком не менее 4–5 раз в день.

Соблюдение респираторного этикета также обозначено ВОЗ как действенная мера профилактики инфицирования COVID-19 [14]. На вопрос «Как при необходимости Вы используете носовые платки?» 71,5 % (70,5–72,5) респондентов ответили «пользуюсь бумажным платком и сразу выбрасываю», 9,6 % (8,9–10,3) – «пользуюсь бумажным платком несколько раз» и 18,8 % – «пользуюсь тканевым платком».

Имеющиеся научные данные позволяют предполагать, что распространение вируса COVID-19 не ограничивается расстоянием в 2 м, и вирусные частицы могут находиться в помещении во взвешенном состоянии достаточно длительное время, увеличивая опасную дистанцию до 10 м и более [15]. В связи с этим понятна роль проветривания помещения в системе профилактики инфицирования. Вопрос о частоте проветривания помещений, заданный респондентам в ходе нашего исследования, позволил установить, что 25,3 % (24,3–26,3) опрошенных проветривали помещение один раз в день, 45,4 % (44,3–46,5) – 2–3 раза в день и 29,3 % (28,3–30,3) – не менее 5–6 раз в день.

Применение медицинских масок входит в состав комплекса мер для профилактики инфекций и инфек-

ционного контроля и может способствовать ограничению распространения COVID-19. Маски могут применяться здоровыми людьми в качестве средства индивидуальной защиты (для защиты при контакте с заболевшим) либо для контроля за источником инфекции (то есть применяются заболевшими для профилактики дальнейшей передачи инфекции), но вопрос использования медицинских масок в качестве средства индивидуальной защиты органов дыхания в повседневной жизни в настоящее время остается дискуссионным. Рекомендации ВОЗ о применении масок в контексте COVID-19 гласят о том, что в настоящее время не имеется убедительных научных сведений или данных, непосредственно указывающих на необходимость повсеместного и широкого использования масок здоровыми людьми [15]. С другой стороны, в контексте существующих исследований, посвященных распространению инфекции лицами, имеющими бессимптомное течение заболевания либо находящимися в периоде заболевания, предшествующему появлению симптомов, роль использования масок в профилактике инфицирования COVID-19 может быть недооценена [16–19]. Результаты проведенного нами онлайн-опроса показали, что чуть больше половины (58,7 % (57,6–59,8)) респондентов пользовались маской при нахождении в общественных местах, из них 54,3 % (52,8–55,8) меняли маску каждые 2–3 часа при использовании трехслойной маски и каждые восемь часов при использовании маски с фильтром. При этом респонденты, посещающие рабочие коллективы, чаще отвечали на вопрос об использовании масок отрицательно (62,4 % (60,9–63,9)), чем те, кто работал удаленно или находился в трудовом отпуске (55,4 % (55,8–57,0)) ( $\chi^2 = 38,01, p < 0,001$ ).

Наличие регулярных контактов с лицами высокого риска инфицирования также повышает шансы заболевания и требует принятия дополнительных мер профилактики. Так, проживание с медицинскими работниками, имеющими регулярные контакты с инфицированными пациентами, может значительно повышать риск заболевания, а контакты с лицами, вернувшимися из эпидемически неблагополучных регионов в начале развития эпидемического процесса, также играют значительную роль в формировании индивидуальных рисков [20]. По данным проведенного нами опроса 9,3 % (8,7–10,0) респондентов проживали вместе с работниками учреждений здравоохранения, 5,1 % (4,6–5,6) имели в близком окружении лиц, вернувшихся из-за границы или других регионов республики в течение последних двух недель. При этом анализ субъективных жалоб опрошенных на наличие симптомов, характерных для COVID-19 (отсутствие обоняния и вкуса, заложенность носа, насморк, кашель, ломота в теле, повышение температуры тела), в течение последних двух недель, показал, что из 39,3 % (38,2–40,4) ответивших положительно 42,1 % (38,5–45,8) проживали с работниками учреждений здравоохранения, что не имело

статистически значимых отличий с долей респондентов, имевших характерные симптомы при отсутствии в семье медицинских работников – 39,0 % (37,9–40,2) ( $\chi^2 = 2,55, p = 0,11$ ). Имевшие же в близком окружении лиц, вернувшихся из-за границы или других регионов республики в течение последних двух недель, достоверно чаще выражали субъективные жалобы (58,2 % (53,3–63,1)), чем те, кто с данными лицами не контактировал (38,3 % (37,1–39,3)) ( $\chi^2 = 61,58, p < 0,001$ ) ( $PR 2,15$  (95 % ДИ 1,77–2,62)).

Анализ результатов опроса респондентов, проживающих с работниками учреждений здравоохранения, также показал, что данная категория опрошенных чаще использовала маску для защиты органов дыхания при нахождении в общественных местах (65,5 % (62,0–69,0)), чем те, кто не имеет в семье медицинских работников (58,0 % (57,6–58,4)) ( $\chi^2 = 14,91, p < 0,001$ ).

Определенную роль в формировании уровня риска инфицирования играет степень приверженности соблюдению профилактических мероприятий у лиц, проживающих с респондентами. Распространенность субъективных жалоб на наличие характерных симптомов среди респондентов, проживающих с лицами, не соблюдающими правила личной и респираторной гигиены, дистанцирования и не использующими средства индивидуальной защиты органов дыхания в общественных местах, была в 1,28 (1,21–1,35) раза выше, чем у респондентов, проживающих с лицами, придерживающимися профилактических рекомендаций. Респонденты, соблюдающие профилактические меры, но проживающие с лицами, не приверженными к их соблюдению, также достоверно чаще отмечали у себя наличие симптомов инфицирования. Так, опрошенные, использующие маску в общественных местах, но проживающие с лицами, не придерживающимися правил личной гигиены и других профилактических рекомендаций, чаще имели характерные симптомы в течение последних двух недель (50,5 % (46,9–54,1)), чем респонденты, проживающие одни или с лицами, придерживающимися рекомендованных мер профилактики (36,2 % (34,7–37,8)) ( $\chi^2 = 53,61, p < 0,001$ ),  $PR 1,40$  (1,28–1,52).

Определенный интерес представляют полученные в ходе исследования данные о влиянии различных поведенческих факторов на вероятность возникновения субъективных симптомов заболевания (табл. 1).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что целый ряд поведенческих факторов риска оказывает достоверное влияние на распространенность субъективных жалоб на характерные для COVID-19 симптомы. Распространенность субъективных симптомов заболевания в 1,20 (1,13–1,27) раза выше среди респондентов, регулярно посещающих рабочий коллектив; в 1,24 (1,18–1,32) раза выше среди респондентов, члены семьи которых регулярно посещают рабочий коллектив или учебные заведения; в 1,15 (1,08–1,22) раза выше среди респон-

Влияние поведенческих факторов риска на вероятность возникновения субъективных симптомов COVID-19

| № п/п | Анализируемые факторы   | Доля респондентов, отмечавших наличие характерных симптомов, % | $\chi^2$ | <i>PR</i>           |
|-------|---|--|----------|---------------------|
| 1     | Работа в учреждении в соответствии с графиком.<br>Удаленный режим работы/отпуск   | 42,6 (41,1–44,1) *<br>35,6 (34,0–37,2)                         | 39,46    | 1,20<br>(1,13–1,27) |
| 2     | Члены семьи респондента, проживающие вместе с ним, работают в учреждении в соответствии с графиком/учатся.<br>Члены семьи респондента, проживающие вместе с ним, работают удаленно/находятся в отпуске  | 43,5 (41,9–45,1) *<br>35,0 (33,5–36,5)                         | 57,95    | 1,24<br>(1,18–1,32) |
| 3     | Перемещение по городу на общественном транспорте.<br>Перемещение по городу на личном автомобиле, велосипеде, пешком   | 43,4 (41,3–45,5) *<br>37,7 (36,4–39,0)                         | 20,67    | 1,15<br>(1,08–1,22) |
| 4     | Ежедневное посещение магазина, аптеки.<br>Посещение магазина, аптеки раз в три дня и реже   | 46,9 (44,5–49,3) *<br>37,1 (35,9–38,3)                         | 53,15    | 1,26<br>(1,19–1,34) |
| 5     | Посещение учреждений общественного питания.<br>Отказ от посещения учреждений общественного питания  | 47,1 (44,0–50,2) *<br>38,1 (36,9–39,3)                         | 29,81    | 1,24<br>(1,15–1,33) |
| 6     | Несоблюдение физического дистанцирования.<br>Соблюдение физического дистанцирования   | 53,2 (49,5–56,9) *<br>37,9 (36,8–39,1)                         | 62,97    | 1,40<br>(1,30–1,51) |
| 7     | Отказ от использования маски в общественных местах.<br>Использование маски в общественных местах  | 40,4 (38,7–42,1)<br>38,5 (37,1–39,9)                           | 2,73     | –                   |
| 8     | Мытье рук каждые три часа и реже.<br>Мытье рук по мере необходимости, но не менее 5–6 раз в день  | 42,8 (40,8–44,8) *<br>37,8 (36,5–39,1)                         | 16,81    | 1,13<br>(1,07–1,20) |
| 9     | Отказ от использования антисептика для обработки рук.<br>Использование антисептика для обработки рук  | 42,7 (40,2–45,2) *<br>38,5 (37,3–39,7)                         | 9,07     | 1,11<br>(1,04–1,19) |
| 10    | Наличие привычки трогать лицо руками.<br>Отсутствие привычки трогать лицо руками  | 43,8 (42,5–45,2) *<br>29,5 (27,7–31,3)                         | 140,91   | 1,49<br>(1,39–1,59) |
| 11    | Курение.<br>Отказ от курения  | 45,9 (43,8–48,0) *<br>36,6 (35,3–37,9)                         | 56,74    | 1,25<br>(1,18–1,33) |
| 12    | Среди проживающих с респондентом присутствуют работники учреждений здравоохранения.<br>Среди проживающих с респондентом отсутствуют работники учреждений здравоохранения  | 42,1 (38,5–45,8)<br>39,0 (37,9–40,2)                           | 2,55     | –                   |
| 13    | В близком окружении респондента имеются лица, вернувшиеся из-за границы или из других регионов республики в течение последних двух недель.<br>В близком окружении респондента не имеется лиц, вернувшихся из-за границы или из других регионов республики в течение последних двух недель | 58,2 (53,3–63,1) *<br>38,3 (37,2–39,4)                         | 61,58    | 1,52<br>(1,39–1,66) |
| 14    | Посещение массовых мероприятий в течение последних двух недель.<br>Отказ от посещения массовых мероприятий в течение последних двух недель  | 61,2 (53,9–68,5) *<br>38,8 (37,7–39,9)                         | 34,88    | 1,58<br>(1,39–1,78) |
| 15    | Посещение семейных праздников, корпоративов и др. в течение последних двух недель.<br>Отказ от посещения семейных праздников, корпоративов и др. в течение последних двух недель  | 45,5 (43,3–47,7) *<br>37,2 (35,9–38,5)                         | 41,53    | 1,22<br>(1,15–1,30) |

Примечание: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

дентов, использующих общественный транспорт для перемещений по городу; в 1,26 (1,19–1,34) раза выше среди респондентов, ежедневно посещающих торговые объекты; в 1,24 (1,15–1,33) раза выше среди респондентов, посещающих объекты общественного питания; в 1,40 (1,30–1,51) раза выше среди тех, кто не соблюдает физическую дистанцию при нахождении в общественных местах; в 1,13 (1,07–1,20) раза выше среди респондентов, недостаточное внимание уделявших гигиене рук; в 1,11 (1,04–1,19) раза выше среди респондентов, отказавшихся от использования антисептика для рук; в 1,49 (1,39–1,59) раза выше среди респондентов, имеющих привычку трогать лицо руками; в 1,25 (1,18–1,33) раза выше среди

курящих респондентов; в 1,52 (1,39–1,66) раза выше среди респондентов, в близком окружении которых имелись лица, вернувшиеся из-за границы; в 1,58 (1,39–1,78) раза выше среди посещавших массовые мероприятия, и в 1,22 (1,15–1,30) раза выше среди посещавших семейные праздники и корпоративы.

**Выводы.** Результаты данного исследования могут служить ориентиром для информационных кампаний по профилактике COVID-19 и других острых респираторных вирусных инфекций, проводимых органами здравоохранения и средствами массовой информации. Полученные результаты определяют необходимость разработки и внедрения специальных программ санитарного просвещения для повышения

уровня знаний и формирования ответственного отношения населения к реализации противоэпидемических мероприятий. В разработке данных программ обязательным является использование комплексного подхода, позволяющего учесть все поведенческие факторы риска, так как результаты исследования показали, что большинство опрошенных подвергаются одновременному влиянию целого ряда факторов. В ходе исследования также установлено, что семья оказывает значительное влияние на личное поведение и приверженность соблюдению профилактических мероприятий, что также необходимо учитывать при формировании подходов к профилактике на индивидуальном уровне.

Полученные результаты также могут применяться для осуществления мониторинга поведенческих факторов риска с целью принятия оперативных управленческих решений в условиях динамично развивающегося эпидемического процесса и являться основой для проведения более углубленных исследований по оценке вклада различных поведенческих факторов в формирование уровня риска инфицирования COVID-19.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет собственных средств республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

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

### Список литературы

1. Обновленные рекомендации ВОЗ в отношении международных перевозок в связи со вспышкой COVID-19 [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2020. – URL: [https://www.who.int/ith/2019-nCoV\\_advice\\_for\\_international\\_traffic-rev/ru/](https://www.who.int/ith/2019-nCoV_advice_for_international_traffic-rev/ru/) (дата обращения: 23.06.2020).
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Электронный ресурс] // World health organization. – 2020. – URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 23.06.2020).
3. Applying principles of behaviour change to reduce SARS-CoV-2 transmission / R. West, S. Michie, G.J. Rubin, R. Amlôt // *Nature Human Behaviour*. – 2020. – Vol. 4. – P. 451–459. DOI: 10.1038/s41562-020-0887-9
4. West R., Michie S. Routes of transmission of SARS-CoV-2 and behaviours to block it: a summary // *Qeios*. – 2020. – Vol. 7. – P. 4. DOI: 10.32388/F6M5CB
5. Geldsetzer P. Use of Rapid Online Surveys to Assess People's Perceptions During Infectious Disease Outbreaks: A Cross-sectional Survey on COVID-19 // *J Med Internet Res*. – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. e18790. DOI: 10.2196/18790
6. Knowledge and Perception Towards Universal Safety Precautions During Early Phase of the COVID-19 Outbreak in Nepal / D.R. Singh, D.R. Sunuwar, K. Karki, S. Ghimire, N. Shrestha // *Journal of Community Health*. – 2020. – № 45. – P. 1116–1122. DOI: 10.1007/s10900-020-00839-3
7. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional Survey / B.-L. Zhong, W. Luo, H.-M. Li, Q.-Q. Zhang, X.-Ge Liu, W.-T. Li, Y. Li // *International Journal of Biological Sciences*. – 2020. – Vol. 16, № 10. – P. 1745–1752. DOI: 10.7150/ijbs.4522
8. Public knowledge, attitudes and practices towards COVID-19: A cross-sectional study in Malaysia / A.A. Azlan, M.R. Hamzah, T.J. Sern, S. Hadi Ayub, E. Mohamad // *Plos One*. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. e0233668. DOI: 10.1371/journal.pone.0233668
9. Social media as a recruitment platform for a nationwide online survey of COVID-19 knowledge, beliefs, and practices in the United States: methodology and feasibility Analysis / S.H. Ali, J. Foreman, A. Capasso, A.M. Jones, Y. Tozan, R.J. Di-Clemente // *BMC Medical Research Methodology*. – 2020. – № 20. – P. 116. DOI: 10.1186/s12874-020-01011-0
10. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK / C.I. Jarvis, K.V. Zandvoort, A. Gimma, K. Prem, CMMID COVID-19 working group, P. Klepac, G.J. Rubin, W.J. Edmunds // *BMC Medicine*. – 2020. – № 18. – P. 124. DOI: 10.1186/s12916-020-01597-8
11. Physical distancing, face masks and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis / D.K. Chu, E.A. Akl, S. Duda, S. Yaacoub, K. Solo, H.J. Schünemann [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10242. – P. 1973–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
12. Vardavas C.I., Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence // *Tob. Induc. Dis.* – 2020. – № 18. – P. 20. DOI: 10.18332/tid/119324
13. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic / A. Gasmi, S. Noor, T. Tippairote, M. Dadar, A. Menzel, G. Björklund // *Clinical Immunology*. – 2020. – № 215. – P. 108409. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108409
14. Применение масок в контексте COVID-19. Временные рекомендации 5 июня 2020 г. // Всемирная организация здравоохранения. – 2020. – 20 с.
15. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough / L. Setti, F. Passarini, G. De Gennaro, P. Barbieri, M. Grazia Perrone, M. Borelli, J. Palmisani, A. Di Gilio [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 8. – P. 2932. DOI: 10.3390/ijerph17082932
16. A Familial Cluster of Infection Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period / P. Yu, J. Zhu, Z. Zhang, Y. Han // *J. Infect Dis.* – 2020. – Vol. 221, № 11. – P. 1757–1761. DOI: 10.1093/infdis/jiaa077
17. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility / M.M. Arons, K.M. Hatfield, S.C. Reddy, A. Kimball, A. James, J.R. Jacobs, J. Taylor, K. Spicer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 22. – P. 2081–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457
18. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection / X. Pan, D. Chen, Y. Xia, X. Wu, T. Li, X. Ou, L. Zhou, J. Liu // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 410–411. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30114-6

19. To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic / S.E. Eikenberry, M. Mancuso, E. Iboi, T. Phan, K. Eikenberry, Y. Kuang, E. Kostelich, A.B. Gumel // *Infectious Disease Modelling*. – 2020. – Vol. 5. – P. 293–308. DOI: 10.1016/j.idm.2020.04.001

20. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers. A Living Rapid Review / R. Chou, T. Dana, D.I. Buckley, S. Selph, R. Fu, A.M. Totten [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 21, № 173 (2). – P. 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632

Сычик С.И. Распространенность поведенческих факторов риска инфицирования COVID-19 среди населения Республики Беларусь: результаты кросс-секционного исследования // *Анализ риска здоровью*. – 2020. – № 4. – С. 4–11. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.01

UDC [616-036.21: 578.834.1] (476)  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.01.eng



Research article

## PREVALENCE OF BEHAVIORAL RISK FACTORS THAT CAUSE CONTAGION WITH COVID-19 AMONG POPULATION IN BELARUS: RESULTS OBTAINED VIA CROSS-SECTIONAL STUDY

**S.I. Sychik**

Scientific Practical Centre of Hygiene, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Belarus

---

*Our research objects were behavioral risk factors that could cause contagion with coronavirus infection (hereinafter called COVID-19).*

*Our research goal was to assess prevalence of behavioral risk factors that could cause contagion with COVID-19 among population in Belarus.*

*The present work contains results obtained via online questioning that included 7,590 respondents and employed a specifically designed questionnaire covering most common behavioral risk factors of contagion with COVID-19. The factors were related to adherence to recommendations on physical and social distancing, use of personal protective equipment, and sticking to personal hygiene rules; the questionnaire also asked respondents to give a subjective estimate of their health and whether they had specific symptoms typical for COVID-19. Data analysis involved assessing prevalence of behavioral risk factors, and occurrence of a relation between specific factors and values of prevalence ratio.*

*We determined prevalence of the most common behavioral risk factors and assessed to what extent risk factors influenced prevalence of subjective complaints by patients that they had symptoms typical for COVID-19. It was shown that certain behavioral risk factors authentically influenced prevalence of subjective symptoms of the disease. Subjective symptoms were more widely spread among respondents who regularly went to work as well as those whose family members regularly went to work or an educational establishment; among respondents who used public transport, went to shopping centers and catering facilities every day; among respondents who didn't keep social distance, didn't pay proper attention to personal hygiene, didn't use antiseptics, and had a habit to touch their face with their hands; among smoking respondents; among respondents who attended mass events, family and corporate parties; and also respondents whose relatives, close friends, or colleagues had returned from abroad.*

*Our research results can be used for carrying out information campaigns aimed at COVID-19 prevention; they can also give grounds for performing more profound studies on assessing contributions made by various behavioral factors into risks of contagion with COVID-19.*

**Key words:** *behavioral risk factors, questionnaire, coronavirus, COVID-19, pandemic, social distancing, personal hygiene, public health.*

---

© Sychik S.I., 2020

**Sergey I. Sychik** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director (e-mail: rspch@rspch.by; tel.: +375 (17) 284-13-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

## References

1. Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak. *World health organization*, 2020. Available at: [https://www.who.int/ith/2019-nCoV\\_advice\\_for\\_international\\_traffic-rev/ru/](https://www.who.int/ith/2019-nCoV_advice_for_international_traffic-rev/ru/) (23.06.2020).
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. *World health organization*, 2020. Available at: <https://covid19.who.int/> (23.06.2020).
3. West R., Michie S., Rubin G.J., Amlôt R. Applying principles of behaviour change to reduce SARS-CoV-2 transmission. *Nature Human Behaviour*, 2020, vol. 4, pp. 451–459. DOI: 10.1038/s41562-020-0887-9
4. West R., Michie S. Routes of transmission of SARS-CoV-2 and behaviours to block it: a summary. *Qeios*, 2020, vol. 7, 4 p. DOI: 10.32388/F6M5CB
5. Geldsetzer P. Use of Rapid Online Surveys to Assess People's Perceptions During Infectious Disease Outbreaks: A Cross-sectional Survey on COVID-19. *J Med Internet Res*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. e18790. DOI: 10.2196/18790
6. Singh D.R., Sunuwar D.R., Karki K., Ghimire S., Shrestha N. Knowledge and Perception Towards Universal Safety Precautions During Early Phase of the COVID-19 Outbreak in Nepal. *Journal of Community Health*, 2020, no. 45, pp. 1116–1122. DOI: 10.1007/s10900-020-00839-3
7. Zhong B.-L., Luo W., Li H.-M., Zhang Q.-Q., Liu X.-Ge, Li W.-T., Li Y. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional Survey. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, vol. 16, no. 10, pp. 1745–1752. DOI: 10.7150/ijbs.4522
8. Azlan A.A., Hamzah M.R., Sern T.J., Hadi Ayub S., Mohamad E. Public knowledge, attitudes and practices towards COVID-19: A cross-sectional study in Malaysia. *Plos One*, 2020, vol. 15, № 5, pp. e0233668. DOI: 10.1371/journal.pone.0233668
9. Ali S.H., Foreman J., Capasso A., Jones A.M., Tozan Y., Di Clemente R.J. Social media as a recruitment platform for a nationwide online survey of COVID-19 knowledge, beliefs, and practices in the United States: methodology and feasibility Analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 2020, no. 20, pp. 116. DOI: 10.1186/s12874-020-01011-0
10. Jarvis C.I., Zandvoort K.V., Gimma A., Prem K., CMMID COVID-19 working group, Klepac P., Rubin G.J., Edmunds W.J. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Medicine*, 2020, no. 18, pp. 124. DOI: 10.1186/s12916-020-01597-8
11. Chu D.K., Akl E.A., Duda S., Yaacoub S., Solo K., Schünemann H.J. [et al.] Physical distancing, face masks and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10242, pp. 1973–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
12. Vardavas C.I., Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob. Induc. Dis*, 2020, no. 18, pp. 20. DOI: 10.18332/tid/119324
13. Gasmi A., Noor S., Tippairote T., Dadar M., Menzel A., Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology*, 2020, no. 215, pp. 108409. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108409
14. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, updated 5 June 2020. *World Health Organization*, 2020, 20 p.
15. Setti L., Passarini F., De Gennaro G., Barbieri P., Grazia Perrone M., Borelli M., Palmisani J., Di Gilio A. [et al.]. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, vol. 17, no. 8, pp. 2932. DOI: 10.3390/ijerph17082932
16. Yu P., Zhu J., Zhang Z., Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis*, 2020, vol. 221, no. 11, pp. 1757–1761. DOI: 10.1093/infdis/jiaa077
17. Arons M.M., Hatfield K.M., Reddy S.C., Kimball A., James A., Jacobs J.R., Taylor J., Spicer K. [et al.]. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382, no. 22, pp. 2081–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457
18. Pan X., Chen D., Xia Y., Wu X., Li T., Ou X., Zhou L., Liu J. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 410–411. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30114-6
19. Eikenberry S.E., Mancuso M., Iboi E., Phan T., Eikenberry K., Kuang Y., Kostelich E., Gumel A.B. To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infectious Disease Modelling*, 2020, vol. 5, pp. 293–308. DOI: 10.1016/j.idm.2020.04.001
20. Chou R., Dana T., Buckley D.I., Selph S., Fu R., Totten A.M. [et al.]. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers. A Living Rapid Review. *Annals of Internal Medicine*, 2020, vol. 21, no. 173 (2), pp. 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632

Sychik S.I. Prevalence of behavioral risk factors that cause contagion with COVID-19 among population in belarus: results obtained via cross-sectional study. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 4–11. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.01.eng

Получена: 14.07.2020

Принята: 09.11.2020

Опубликована: 30.09.2020



Научная статья

## ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ СМЕРТНОСТИ В РЕГИОНАХ ОТ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АКТИВНЫХ НОСИТЕЛЕЙ SARS-CoV-2 И РЕСУРСОВ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.С. Степанов

Центральный экономико-математический институт РАН, Россия, 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, 47

Рассматривается ряд математических моделей развития эпидемий: логистического типа, SIR-модель и др. Сделан небольшой обзор статей с такими моделями динамики заболеваемости COVID-19. Эти модели нередко работают успешно на данных по странам, однако на региональном уровне возникают трудности из-за особенностей учета смертности в России. Здесь могут быть полезны регрессионные модели, имеющие преимущество на начальном этапе эпидемического процесса. Также в них учитываются экзогенные переменные, влияющие на смертность, например по обеспеченности больниц врачами, медсестрами, аппаратами ИВЛ, койко-местами. Осуществлено построение линейной модели регрессии, на основе которой можно оценивать уровень региональной смертности от COVID-19, а также распределять перечисленные выше ресурсы.

Модель строится по комплексу ресурсных показателей с включением информации по «активным случаям». Предварительно тройка переменных с ресурсами инфекционных отделений больниц сворачивалась линейным преобразованием в одну новую. Затем модель оценивалась по обучающей выборке, содержащей эндогенную переменную по смертности и четыре факторных, включая распространенность активных носителей вируса. При этом регионы включались в материал обучения с разными лагами, они входили в такие ежедневные отсчеты  $t$ , когда случаи смерти фиксировались редко. Затем оцененная модель применялась при других значениях  $t$ . Для регионов из материала обучения и еще некоторых она неплохо оценивает уровень COVID-смертности (на отдельных промежутках).

В результате была построена и оценена по точности регрессионная модель, которая связывает уровень смертности в регионе с распространенностью в нем активных носителей SARS-CoV-2 и показателями обеспеченности больниц ресурсами. Она может быть полезной при распределении этих ресурсов. Также ее можно использовать при построении моделей SIRD, SEIR, SEIRF на региональном уровне, при выборе в них параметров, связанных со смертностью. Дополнительный интерес может представлять и методология, которую похожим образом можно применять и для других эпидемических процессов.

**Ключевые слова:** модель регрессии, оценка смертности, COVID-19, коронавирусная инфекция, логистическое уравнение, SEIR, SIR, ИВЛ.

По вопросам пандемии, порожденной SARS-CoV-2, на ресурсе E-library и некоторых других сейчас имеется очень много работ. Например, в обзоре К.В. Жмеренецкого, Е.Н. Сазоновой рассмотрены эпидемиологические и прочие особенности COVID-19, в других исследованиях изучаются и обсуждаются проблемы сбора информации о заболеваемости и смертности, достоверности статистики [1–7]. В работе О.М. Драпкиной, И.В. Самородской был сделан призыв строить математические модели прогностического типа, чему, в частности, посвящена настоящая работа [3]. В статье С. Козловского кроме аспектов учета заболеваемости и смертности рассматривается и вопрос моделирования [5].

Далее мы сфокусируемся на проблематике математического моделирования эпидемиологиче-

ского процесса (ЭП), так как важность построения достаточно точной модели для COVID-19 признается многими [3, 5, 8]. На ее основе можно принимать более эффективные управленческие решения, что позволит снизить смертность, уменьшить негативные последствия эпидемии, сэкономить ресурсы. Различные подходы к построению моделей динамики ЭП описаны в обзоре М.А. Кондратьева, где рассматриваются нейронные сети, имитационное и статистическое моделирование и др. Если упростить его классификацию подходов, можно выделить два типа моделей – детерминированные и стохастические [9].

В первую очередь кратко опишем некоторые модели первого типа и их применение к COVID-19. При построении моделей, учитывающих особенности

© Степанов В.С., 2020

Степанов Владимир Сергеевич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник (e-mail: \_stepanov@cemi.rssi.ru, vladstep0355@gmail.com; тел.: 8 (916) 872-52-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4478-376X>).

развития ЭП, население территории (страны, ее региона) разбивается на несколько секторов: «восприимчивые к вирусу», «инфицированные» и др. Сначала предлагается блок-схема развития ЭП во времени, в которой имеются возможные переходы индивидов из одного сектора в другой с различными интенсивностями (параметрами модели). Последние оцениваются: некоторые – по литературным данным, другие – по статистике, собранной для данной территории. Переходы между секторами блок-схемы формализуются на основе системы дифференциальных уравнений. Так, в модели Барояна – Рвачёва, позднее реализованной в системе EpidMod, используется система нелинейных интегродифференциальных уравнений в частных производных с соответствующими граничными и начальными условиями, взятая по аналогии из гидродинамики. Модели, основанные на уравнениях в частных производных функции двух переменных (времени и возраста пациента), встречаются и сейчас [10]. Однако большинство моделей развития ЭП во времени  $t$  опирается на систему обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка. Весьма давно была создана модель SIR, ее аббревиатура получена от английского варианта слов «восприимчивый», «инфицированный», «выздоровевший» [5, 8, 9, 11]. Позднее были разработаны ее различные модификации в виде моделей SEIR, SEIRF, SIRD и др.; в двух последних явным образом учитывается снижение числа зараженных из-за смертности:  $D$  – из-за инфекции,  $F$  – от осложнений. В библиотеке E-library с конца 1990-х гг. имеется более сотни работ с такими моделями, в основном зарубежных. Модели SIR и SEIR сейчас также широко используются при анализе динамики процессов в социальных сетях, при изучении распространения в них конкретной информации [12].

Модель SIRD применяется в работе P.V. Khraurov, A.A. Loginova к COVID-данным для РФ и ряда стран [11]. Аналогичная модель, правда, в ее конечно-разностной форме, была реализована в исследовании О.В. Друговой, Е.А. Павлова и др. для анализа динамики COVID-19 в Нижегородской области [13]. В качестве основных переменных здесь выбирались численности лиц, разбитых на четыре сектора: «риск быть зараженными» ( $S$ ), «инфицированные» ( $I$ ), «выздоровевшие» ( $R$ ), «умершие» ( $D$ ), при этом для секторов  $I$  и  $R$  предполагалось, что по 30 % лиц в них не могут быть выявлены. После подбора параметров модель подгонялась к реальным данным в начальной части роста COVID-19 в регионе, далее на ее основе выполнялся этап прогнозирования.

Модель Барояна – Рвачёва относится к виду SEIR, буква « $E$ » обозначает, что вводится еще один сектор «Инкубационный период» (от *exposed*). Он определяется временем от момента попадания инфекционной дозы вируса в организм человека до начала его заболевания COVID-19. В работе М.В. Тамма используется расширенный вариант модели SEIR, здесь также учитываются некоторые свойства терри-

тории (возрастная структура населения и др.) [14]. Затем, после подбора параметров, по модели анализируется ряд сценариев борьбы с новым ЭП в Москве. В исследовании А.В. Матвеева вариант SEIR-модели, модифицированной с учетом особенностей COVID-19, был реализован в среде AnyLogic [15]. В результате для двух столичных городов сделаны сценарные расчеты, даны рекомендации по оснащению больниц инфекционными койко-местами и аппаратами для искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сделан прогноз численности умерших.

Другой вариант модели, уже со стохастическим подходом к оцениванию, применяется в работе A. Godio, F. Pace et al. [16]. При этом используется обобщение, сделанное для ЭП исследователями L. Peng, W. Yang et al. [17]. В итоге был создан вариант SEIR-модели, в котором используется ряд параметров. Они оцениваются по данным исследования A. Godio, F. Pace et al. [16], в частности, здесь есть коэффициент смертности  $k(t)$ , зависящий от отсчета  $t$  и эффективности лечения пациентов. Исследователями S. Pengpeng, C. Shengli et al. [18] предложен еще один вариант SEIR-модели с учетом пониженной заразности инфицированных лиц, которые не имеют симптомов COVID-19, и с варьированием продолжительности инкубационного периода. Неизвестные параметры в исследовании находятся подгонкой модели к данным по КНР за период с 23.01 до 10.02.2020. В итоге выполнен краткосрочный прогноз и делается оценка, когда в КНР ожидается пик заражений, также приводится код программы в MATLAB.

В работе A.V. Nikitina, I.A. Lyapunova et al. [19] рассмотрена SIR-модель и пара модификаций SEIR-модели. Предложены изменения для этих модификаций, учитывающие особенности приобретения иммунитета, а также запаздывание при выявлении зараженных лиц, исследована чувствительность. Эти результаты можно использовать при моделировании COVID-19. Также почти полвека назад в практику отечественных исследователей вошла SEIRF-модель, в Центре ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи к концу XX в. было создано программное обеспечение. В работах Z. Liu, P. Magal et al. и F. Ndaïrou, I. Area et al. [20, 21] эта модель применяется к данным по COVID-19, причем в последней работе она строится уже с 8-ю секторами; здесь имеется выражение для  $D(t)$ : численность лиц, умерших за сутки  $t$ , оно включает три параметра. Отметим, что модель (1), предложенная нами ниже, может быть полезна в процессе выбора значений параметра  $k(t)$  в работе A. Godio, F. Pace et al. или параметров в  $D(t)$  [16, 21].

Кроме подхода через построение и решение системы дифференциальных уравнений имеются и более простые способы моделирования. Они используются во многих работах, посвященных прогнозированию характеристик изучаемого ЭП на основе решения обыкновенного дифференциального уравнения П. Ферхюльста и его обобщений [22–25].

Этот математик очень давно применил его для анализа роста населения в динамике по  $t$ . Оно распространено в биофизике, сейчас его используют при моделировании роста числа  $N(t)$  лиц, инфицированных SARS-CoV-2, по данным КНР, Швеции [22]. В этой работе рассматриваются три модели, основанные на уравнении Ферхюльста, приводятся соответствующие решения, обсуждается вопрос прогнозирования. После дифференцирования величины  $N(t)$  можно оценить как время наступления пика ЭП, так и количество необходимых коек в больницах согласно исследованию А.А. Куркина, О.Е. Куркиной и др. [22]. Одна из рассмотренных обобщенных моделей приводит к дифференциально-разностному уравнению. В этой модели учитывается наличие инкубационного периода в развитии ЭП, а также то, что примерно 4 % лиц, заболевших COVID-19, может погибнуть.

Модели такого типа менее чувствительны к качеству опубликованной статистики, чем перечисленные выше модели секторного типа. Они строятся по ежесуточным отсчетам временного ряда, в частности для ряда по численности умерших от COVID-19 или заболевших, и включают ряд параметров. Например, в исследовании N. Fabiano, S.N. Radenović модель Ферхюльста подгонялась к данным по численности граждан Италии, заболевших COVID-19 [23]. В другой работе эта модель была модифицирована с учетом специфики данной инфекции, что позволило при введении ряда предположений получить точное аналитическое решение [24]. Параметры этого решения были оценены на китайских данных, после чего получилось хорошее согласие модели с динамикой ЭП как для заболевших, так и для общей численности смертей в КНР [24].

Модель Ферхюльста используется также и в дискретном варианте, в котором имеется два параметра. Такой вид логистического уравнения после работ американского ученого М. Фейгенбаума стал широко использоваться при изучении различных процессов. Применительно к численности инфицированных в десятке стран и двух мегаполисах мира дискретная модель Фейгенбаума использовалась в работе Э.М. Кольцовой, Е.С. Куркиной и др., при этом ее параметры были оценены по общему числу заболевших в КНР [25]. Для Москвы здесь было рассмотрено четыре варианта роста общего числа зараженных, самый легкий из них был назван «израильским». По этому варианту к концу ЭП ожидается 300 тысяч москвичей, инфицированных SARS-CoV-2, что вполне правдоподобно согласуется с 248 тысячами на 10 августа с приростом по 700 случаев за сутки.

Наконец, в исследовании В.В. Бояринцева, Р.С. Пальмина и др. [8] выявляются закономерности развития ЭП на основе анализа общего числа  $I(t)$  инфицированных лиц, проживающих на конкретной территории. В результате при комплексе гипотез-допущений предложена рекуррентная формула расчета  $I(t)$  на  $t$ -й день ЭП. На ее основе получена зави-

симость по  $t$  для функции распределения доли инфицированных лиц, затем сделаны прогнозы по странам и для Москвы.

Однако многие исследователи ЭП на основе SIR и ее модификаций, отмечают неустойчивость получаемых решений, что препятствует получению хороших прогнозов ЭП на период свыше недели [5, 8]. Также о приближенных результатах прогнозирования сообщается в исследовании А.В. Матвеева [15]. В статье С. Козловского, О. Болдырева указывается, что многие параметры для моделей ЭП, если их применять для регионов, необходимо оценивать по региональной статистике [5]. А качество ее публикаций специалисты по данным считают низким [4, 5, 7]. Экспертно ими оценивается, что уровень ее искажений растет с конца апреля 2020 г. М.В. Тамм также не доверяет статистике по смертности [5, 14]. Эталонным регионом по открытости и достоверности данных по COVID-смертности всеми признается г. Москва. По регионам ситуацию со смертностью лучше освещают Росстат и региональные органы ЗАГС. Последние на своих сайтах ежемесячно сообщают об общих случаях смерти за месяц без указания ее причин, правда, такие публикации выходят в свет с существенными задержками [4, 6, 7]. Кроме того, некоторые параметры на начальном этапе развития ЭП неизвестны; именно поэтому на этой стадии необходимо применение максимально простых моделей, содержащих минимальное количество параметров [22]. К ним можно отнести модели регрессионного анализа и временных рядов.

Если рассмотреть недетерминированные модели ЭП, в которых существующая зашумленность данных учитывается естественным образом, то в исследовании Д.В. Мелика-Гусейнова, Н.Н. Карякина и др. [26] были построены и оценены несколько регрессионных моделей для анализа COVID-смертности на уровне всей РФ. Так, модель 1 в варианте 2 имеет вид  $\ln(Y) = \ln(X) \cdot \beta_1 + \beta_0$ , где  $Y$  – количество новых летальных случаев за прошедшие сутки, а  $X$  – количество новых заболеваний за эти сутки;  $\beta_0, \beta_1$  – параметры этой модели, подлежащие оцениванию. После подстановки оценок  $\beta_0, \beta_1$  из исследования Д.В. Мелика-Гусейнова, Н.Н. Карякина и др. по методу наименьших квадратов (МНК) получается линейная модель регрессии с коэффициентом детерминации  $R^2 = 70\%$  [26]. Кроме того, предложена модель 2 со значением  $R^2 = 80\%$ , она строится, исходя из модели 1, после введения еще одной переменной  $X_2$ : «количество тяжелых случаев протекания COVID-19 в  $j$ -м регионе».

В работе И.А. Лакмана, А.А. Агапитова и др. предлагается достаточно сложно создаваемая модель ARIMA, а также адаптивная модель Хольта – Уинтерса – ARIMA или АРПСС – вид «авторегрессии – скользящего среднего» Бокса-Дженкинса [9, 27]. С их помощью вместе с использованием модели SIRD с высокой точностью можно сделать прогноз краткосрочной заболеваемости, смертности и выжи-

ваемости COVID-пациентов на конкретной территории. Однако для SIRD-модели предполагается, что используемые коэффициенты, отвечающие за вероятности инфицирования, излечения и смерти, постоянны во времени  $t$ , что не согласуется с российской практикой. Это приводит к тому, что для получения хороших прогнозов модель приходится довольно часто перенастраивать [27].

Из-за вышеперечисленных трудностей на уровне российских регионов моделирование применяется более редко, чем на уровне стран, РФ и Москвы. Кроме того, некоторые статистические модели имеют преимущества по сравнению с секционными или логистическими моделями. Поэтому иногда сочетают оба подхода, как это было сделано в вышеуказанных работах, где вместе с SEIR-моделью применяется аналог распределения Эрланга [9, 27–29]. Среди статистических моделей весьма привлекательны модели линейной множественной регрессии [9]. Их положительными свойствами является хорошо разработанная теория, например, можно построить доверительные интервалы, вычислить коэффициенты эластичности и др. Такую модель легко реализовать при соответствующей квалификации пользователя в комплексах программ: IBM SPSS, Statistica, EViews, Deductor. Также она есть в Excel, в системах компьютерной математики MATLAB, Wolfram Mathematica и др., среде Python или R (RStudio). Наконец, здесь не сложно учесть дополнительные факторы, которые могут влиять на уровень COVID-смертности. Например, добавить переменную, описывающую тяжесть протекания болезни у пациента; показатель доступности для него медицинской помощи; переменную по потреблению им табака и электронных сигарет, или другие показатели.

Необходимо также отметить, что моделированием ЭП, в частности COVID-19, сейчас занимаются известные научные центры и университеты. Например такие, как Центр моделирования инфекционных заболеваний (СММИД) из Школы гигиены и тропической медицины, Центр эпидемиологии Имперского колледжа (Лондон), университеты Женевы и Базеля, многие университеты из США и других крупных стран [5, 14]. Так, американские Центры по контролю и профилактике заболеваемости еженедельно публикуют оценки развития ЭП, полученные 24–26 группами ученых, в основном из США, для общего числа умерших от COVID-19 [30]. Эти оценки приводятся на дату  $t$  в виде точечных и интервальных прогнозов на четыре недели. Используется широкий набор моделей; так, 11 групп исследователей применяют различные виды модели SEIR (и ее стохастические варианты SEIS, SEIRD, SEIRX); пять групп – SIR-модель и ее модификацию SLIR.

Реже применяются агентные модели, нейронные сети, модели теории временных рядов и регрессионного анализа, как нелинейного, так и линейного, с применением «гребневой» оценки матрицы ковариаций (модель UM) [9, 30]. Ряд групп исследует ситуацию и на уровне штатов страны. Также некоторые иностранные эпидемиологи моделируют динамику COVID-19 в России [5, 31].

**Цель исследования** – построение линейной модели множественной регрессии, на основе которой можно оценивать региональный уровень смертности от COVID-19, выполнять ее точечный прогноз на ранней стадии ЭП. Также с ее помощью можно более обоснованно распоряжаться некоторыми ресурсами организаций здравоохранения в регионах России.

**Материалы и методы.** Модель строилась по данным о распространенности активных носителей SARS-CoV-2 в начальном периоде развития ЭП в регионе, а также с учетом показателей обеспеченности его больниц ресурсами или мощностями. Сначала была сформирована таблица «объект – признак», объектами были многомерные наблюдения (или  $p$ -мерные векторы) над  $n = 40$  регионами РФ, исходными признаками были  $p = 7$  показателей. Из них два изменяются ежесуточно: уровень COVID-смертности населения и соотношение числа активных носителей вируса со среднегодовой численностью жителей за 2019 г., иначе говоря, их распространенность («фактор», или «экзогенная переменная»  $X_1$ )<sup>1</sup> [32]. Остальные пять брались за 2018, 2019 гг. из данных Росстата<sup>2</sup>, исследования Ю. Апухтиной, С. Зобовой и данных статьи А.А. Соколова [33, 34]. Они описывали обеспечение региональных больниц:  $X_2$  – аппаратами для ИВЛ в отделениях реанимации (2019) в расчете на  $10^5$  жителей;  $X_3$  – врачами из санитарно-противоэпидемической группы (2018) на  $10^5$  жителей; а также врачами-инфекционистами (2019), средним медперсоналом (2018), исключая сестер-акушерок; койко-местами «инфекционного типа» (2019).

Для обоснования выбора этих переменных отметим, что в некоторых исследованиях были перечислены факторы, которые влияют на летальность в ЭП [3]. Среди них оказались состояние системы здравоохранения в период, предшествующий ЭП, а также доступность и качество медицинской помощи. Переменные  $X_2, X_3, \dots$  отчасти отражают это. Многие из них учитываются в процессе принятия решений за рубежом [13]. Так, в одном из университетов Германии была разработана система «Cogo-naVIS» для мониторинга ресурсов госпиталей страны – их коечного фонда и аппаратов кислородной терапии [35]. После онлайн-запроса на фоне карты местности здесь сразу показывается загрузка коек и аппаратов в конкретном госпитале с его координа-

<sup>1</sup> Российский статистический ежегодник. 2019 // Росстат. – М., 2019. – 708 с.

<sup>2</sup> Здравоохранение в РФ. Приложение к сборнику (информация в разрезе субъектов Российской Федерации) [Электронный ресурс] // Росстат. – 2019. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (дата обращения: 06.08.2020).

тами, приводятся диаграммы загрузки в течение времени суток для близко лежащих к нему госпиталей. Это позволяет заранее избежать появления «узких мест» в процессе доставки пациентов в госпиталь, а также оптимизировать их распределение по госпиталям. В институте ИМЭ из Вашингтонского университета разработаны модели для прогнозирования частоты случаев смерти пациентов, а также уровня занятости коек и аппаратов ИВЛ [30, 36]. В колледже из Нью-Йорка совместно с учеными из трех университетов в среде Excel создан калькулятор для оценки нагрузки, порожденной COVID-пациентами, в электронной таблице учитывается мощность больниц и загрузка аппаратов ИВЛ. В итоге здесь моделируется нагрузка на инфекционные и реанимационные отделения больницы конкретного региона, причем с учетом загрузки коек, как обычных, так и для интенсивной терапии [37].

Предварительно перечисленные выше переменные, описывающие обеспеченность инфекционных отделений больниц ресурсами (врачи-инфекционисты, медсестры, инфекционные койки), сворачивались по методу главных компонент в новую переменную. При этом использовалась небольшая модификация, предложенная ранее в работе S.A. Aivazian [38, 39]. Алгоритм расчета этой переменной, обозначенной ниже  $(X_4)^*$ , включал серию шагов. Сначала каждая из переменных (показателей) отображалась на  $[0, 10]$ , где 10 соответствует ее максимальному значению в таблице обучающих данных, а 0 – минимальному. Затем вычисляется оценка  $S$  ковариационной матрицы трех переменных. Далее для матрицы  $S$  находятся все ее собственные числа и векторы, один из последних задает искомые веса для расчета величины  $(X_4)^*$ .

Выборка объема  $n = 40$  регионов получилась после исключения трех федеральных городов, Московской области и трех граничащих областей, а также Астраханской, Брянской, Волгоградской, Воронежской, Калининградской, Кемеровской, Мурманской, Орловской, Пензенской, Псковской, Ростовской областей; всех АО; республик Калмыкия, Коми, Марий Эл, Чувашская, многих из Северного Кавказа и некоторых других; Алтайского, Краснодарского, Ставропольского краев; еще регионов, где весной не публиковалась смертность. Статистика для многих из них критикуется в инфографике по коронавирусу в России [7].

В итоге строилась неадаптивная линейная регрессионная модель

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3 + \beta_4 \cdot (X_4)^* + \varepsilon, \quad (1)$$

где  $Y$  – уровень смертности от COVID-19;

$X_1, \dots, (X_4)^*$  – четверка вышеописанных «факторов»;

$\varepsilon$  отражает влияние на  $Y$  неучтенных переменных;

$\beta_0, \dots, \beta_4$  – неизвестные параметры, оцениваемые по выборке [9].

Величина  $\varepsilon$  в формуле (1) определяется как случайная; по определению ее математическое ожидание  $E(\varepsilon) = 0$  и дисперсия  $\text{var}(\varepsilon) = \sigma^2$ , причем она

неизвестна. Оценки для  $\beta_0, \dots, \beta_4$  и  $\sigma^2$  находятся по МНК в среде Excel по таблице с обучающими данными. Обозначим оценки  $\beta$ -коэффициентов через  $b_0, \dots, b_4$ . Эта таблица включала наборы значений  $\{Y, X_1, X_2, X_3, (X_4)^*\}$  для всех  $n$  регионов, причем эти наборы входили в таблицу с разными отсчетами по  $t$ . Предполагалось, что новое число смертей  $M$ , опубликованных за сутки  $t$  для конкретного региона, является случайной величиной, приближенно имеющей биномиальное распределение, а  $m$  выявленных за сутки  $t$  активных случаев COVID-19 среди  $N$  его жителей интерпретировались как  $m$  независимых испытаний Бернулли над совокупностью из  $N$  объектов, из которых  $M$  обладают важным для нас свойством «был летальный случай» [32]. С ростом  $m$  распределение числа  $M$  приближается к пуассоновскому закону, однако вероятность смерти  $P_t$  из-за COVID-19 в регионе за сутки  $t$  точно неизвестна. Для ее оценки рассматривалась последовательность за 7–10 дней с приростами числа смертей за сутки  $t$ . Затем на основе биномиального закона строился 95%-ный доверительный интервал, и его середина бралась за оценку  $P_t$ . Далее бралось среднее значение  $P^*$  этих оценок по указанной последовательности дней. Как известно, смесь пуассоновских распределений также имеет распределение Пуассона, но с другим параметром интенсивности. В итоге при формировании обучающей выборки лаг во временном ряде выбирался так, чтобы значение оценки  $P^*$  вероятности COVID-смерти лежало в  $(3 \cdot 10^{-5}, 9 \cdot 10^{-5})$ , т.е. было менее одного летального случая на 1 млн человек. Например, Ульяновская область входит в таблицу с данными за дату 11.05.2020, а ее значение  $P^*$ , рассчитанное за период 06.05–17.05.2020, равно 0,000049. Сделаем следующее:

*Замечание 1.* Так как три факторные переменные  $X_2, X_3$  и  $(X_4)^*$ , описывающие обеспеченность больниц ресурсами, не изменяются (точнее, в нашем распоряжении нет данных об изменении), то выражение (1) можно записать для каждого  $j$ -го региона в виде суммы двух слагаемых. Первое – константа  $C(j)$ , по определению равная  $b_0 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_4 \cdot (X_4)^*$ , где  $X_2, X_3, (X_4)^*$  – переменные  $j$ -го региона,  $j=1, \dots, n$ . Величина  $C(j)$  показывает, каким ожидается уровень смертности при совсем малой распространенности активных случаев в  $j$ -м регионе, когда  $X_1 \approx 0$ . Очевидно, что чем лучше развиты ресурсы больниц в регионе, тем меньше будет значение  $C(j)$ . Величина  $C(j)$  не зависит от  $t$ , так как параметры в итоге оцениваются для (1) один раз. Второе слагаемое в (1) содержит фактор  $X_1(j)$ , который уже зависит от  $t$ . В результате модель (1) после оценки неизвестных  $\beta_0, \dots, \beta_4$  имеет вид

$$Y(j) = C(j) + b_1 \cdot X_1(j), \quad (2)$$

где  $Y(j)$  – уровень COVID-смертности на 1 млн человек;

$X_1 = X_1(j)$  – распространенность активных случаев с SARS-CoV-2 в расчете на  $10^4$  жителей из  $j$ -го региона.

Индекс  $t$  здесь опущен для упрощения записи. Формулу (2) очень легко использовать для ежедневной оценки  $Y$ . Для этого надо взять в сводной таблице официального интернет-ресурса по вопросам коронавируса за дату  $t$  общие численности: инфицированных (И), умерших (У), выздоровевших (В), найти значение  $X_1 = 10 \cdot [И - (В + У)] / N$ , где  $N$  – численность населения из табл. 2, и затем подставить  $X_1$  в (2) с использованием МНК-оценки  $b_1$  для  $\beta_1$  из (1) [32].

*Замечание 2.* Однако, если в  $i$ -м регионе имело место изменение одной из переменных  $X_2, X_3$  и  $(X_4)^*$ , и у пользователя имеется такая информация, то вместо (2) следует использовать формулу (1) с оценками  $b_0, \dots, b_4$  вместо  $\beta_0, \dots, \beta_4$  (табл. 1).

В итоге в начале июня по сформированной выше выборке были найдены МНК-оценки  $b_0, \dots, b_4$  параметров (1), равные 4,6721; 0,4494; -0,04774; -0,05668; -0,3308; оценка  $\sigma$  равна 0,03474. Достигнутые уровни значимости для каждого фактора и свободного члена были ниже 0,001, при расчете их через «Пакет анализа» в Excel. Оценка коэффициента детерминации  $R^2$ , поправленная для отсутствия смещения, получилась выше 95 %, что, отчасти, связано с особенностью формирования обучающей выборки. Остатки для формулы (2) распределены приближенно нормально, их нормальность проверялась через  $d$ -статистику критерия, описанного Л.Н. Большевым, Н.В. Смирновым [40]. Она рассчитывается как среднее значение абсолютного отклонения, найденного по  $n$  наблюдениям для остатков в формуле (2), которое берется в соотношении с корнем из выборочной дисперсии. Эта статистика распределена примерно нормально с параметрами  $E(d)$ ,  $var(d)$  согласно формулам, приведенным в [40]. Численные значения для статистики критерия  $d$  и ее параметров при расчете их по остаткам (2) и выборке объема  $n = 40$  оказались:  $d = 0,7954$ ,  $E(d) = 0,8029$ ,  $(var(d))^{0.5} = 0,0324$ , поэтому гипотеза о нормальности не отвергается, так как  $d \approx E(d)$ , причем отклонение от  $E(d)$  меньше 1/4 стандарта этой статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Сначала приведем табл. 1 к замечанию 2, сделанному выше. Для трех регионов здесь показан спад величины  $Y$  при росте  $X_2$ . Отметим, что недорогой аппарат ИВЛ «Авента-М» стоит 1,8 млн руб.

Здесь вместо фактических значений по числу аппаратов ИВЛ в регионах на дату  $t$  (табл. 1) мы взяли аналогичное их количество, требуемое по нормативам, и рассчитали значение показателя  $X_2$

для обоих случаев с учетом данных Росстата [33, 34]. Далее, подставив значение  $X_2$  в формулу (1) и заменив предварительно здесь  $\beta_0, \dots, \beta_4$  на  $b_0, \dots, b_4$ , оценили, как с ростом значений  $X_2$  снизился бы уровень смертности  $Y$  на момент  $t$ . Из столбца 5 и расчета по модели следует, что ожидается весьма заметное снижение  $Y$ : от 22 до 75 %.

Модель формулы (1) с оценками  $b_0, \dots, b_4$  или формула (2) может с удовлетворительной точностью ежедневно оценивать уровень смертности, порожденный COVID-19 в ряде регионов. Ниже показаны данные для 12 регионов и достигнутая для них точность по последовательности суток, взятых из промежутка по  $t$  из табл. 2. При этом ряд регионов не входил в материал обучения: Республика Карелия, Тамбовская и Курганская области. Расчеты в табл. 2 сделаны по формуле (2) с фокусом на период со второй половины мая до июля. В столбце 5 табл. 2 приводится средняя ошибка аппроксимации (MRPE):

$$\delta = \frac{100}{K} \cdot \sum_{t=1}^K \left| \frac{Y_t - Y_t^*}{Y_t^*} \right|, \quad (3)$$

рассчитанная по модулям относительных ошибок в ходе сравнения оценки  $Y$ , полученной по формуле (2), с ее сглаженным истинным значением  $Y_t^*$  (%). Расчет был сделан по  $K$  суткам, взятым из промежутка, который показан в столбце 4 табл. 2.

В столбце 5 табл. 2 в скобках стоит выборочное стандартное отклонение, найденное по указанной последовательности из  $K$  суток. На  $t$ -м шаге такого расчета оценка  $Y_t$  по формуле (2) сравнивалась со сглаженным значением  $Y_t^*$  (с возможной его предварительной коррекцией согласно столбцу 6 табл. 2; но если там «0», то данные [32] не изменялись). Коррекция «вверх» показателя COVID-смертности в некоторых регионах вполне оправдана, поэтому если в столбце «Примечание» указан не ноль, то это число летальных случаев, добавленных к данным [4–7, 32, 41]. В серии графиков приводится динамика этой смертности в регионах от информационного центра Минздрава в сравнении с графиками из официального интернет-ресурса по вопросам коронавируса [32, 41]. Для 31 российского региона они идентичны, шесть – публикуют информацию с задержкой, 19 – иногда занижали значения относительно расследования «Медиазоны», а 29 – приводят в данные, сильно отличающиеся по многим промежуткам. Аналогичные табл. 2 значения  $\delta$  можно получить и для прочих

Таблица 1

Изменение  $Y$  при улучшении обеспечения регионов аппаратами ИВЛ

| Область из РФ | Наличие ИВЛ, шт. | Норматив Минздрава | Улучшение фактора $X_2$ | Уменьшение значений $Y$ | $t$   |
|---------------|------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| 1             | 2                | 3                  | 4                       | 5                       | 6     |
| Воронежская   | 348              | 860                | 15 → 37                 | 2.43 → 1.38             | 24.04 |
| Тверская      | 118              | 527                | 9.24 → 41.3             | 4.7 → 3.84              | 26.04 |
| Ростовская    | 643              | 1521               | 15.3 → 35               | 4.5 → 3.57              | 05.05 |

Результаты расчета константы  $C(j)$  и средней ошибки аппроксимации  $\delta$ 

| Регион               | $C(j)$<br>из (2) | $N(j)$ ,<br>тыс. чел. <sup>3</sup> | Промежуток по $t$ | Ошибка $\delta$ (%)<br>из (3) | Примечание |
|----------------------|------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------|
| Республика Карелия   | 1.060            | 620.3                              | 06.05–05.07       | 5.0 (2.9)                     | 0... +1    |
| Республика Крым      | 1.163            | 1912.8                             | 27.05–02.06       | 6.2 (2.2)                     | 0          |
| Республика Татарстан | 2.164            | 3896.4                             | 30.05–08.07       | 4.5 (3.9)                     | 0          |
| Архангельская обл.   | 0.120            | 1149.6                             | 02.06–09.06       | 3.3 (2.3)                     | 0          |
| Вологодская обл.     | 2.074            | 1172.2                             | 15.05–19.05       | 5.2 (3.2)                     | +1         |
| Курганская обл.      | 3.191            | 840.1                              | 15.05–02.07       | 5.3 (3.0)                     | +1... +3   |
| Липецкая обл.        | 1.333            | 1147.1                             | 03.06–14.06       | 2.3 (1.6)                     | +1         |
| Оренбургская обл.    | 0.901            | 1970.4                             | 04.05–25.05       | 5.6 (2.7)                     | 0          |
| Рязанская обл.       | 1.541            | 1117.8                             | 04.06–16.06       | 3.5 (2.0)                     | +4         |
| Тамбовская обл.      | 1.970            | 1024.7                             | 27.05–14.06       | 3.0 (2.3)                     | +2         |
| Ульяновская обл.     | 1.529            | 1242.5                             | 07.05–01.06       | 3.5 (2.2)                     | +1         |
| Челябинская обл.     | 2.10             | 3484.4                             | 18.05–27.05       | 1.0 (0.6)                     | +7...0 [7] |

почти 30 регионов для промежутка «апрель – первая половина мая» (они входили в материал обучения с более ранними отсчетами по  $t$ ).

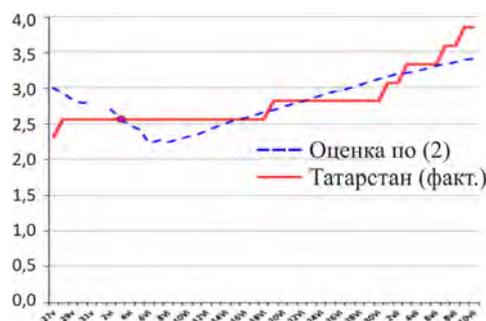
Эта модель обеспечивает точность из столбца 5 табл. 2, пока оценка вероятности смерти  $P^*$  имеет примерно те же значения, что и в материале обучения. Например, для Ульяновской области в промежутке 06.05–17.05.2020 оценка  $P^*$  была 0,00049 (с учетом данных столбца 6 табл. 2), а на отрезке 18.05–02.06.2020, для дат из которого выполнялся прогноз по формуле (2), она стала около 0.0004.

Опишем чуть подробнее результаты для ряда регионов, полученные по формуле (2) на различных промежутках по  $t$ , и приведем графики на рис. 1.

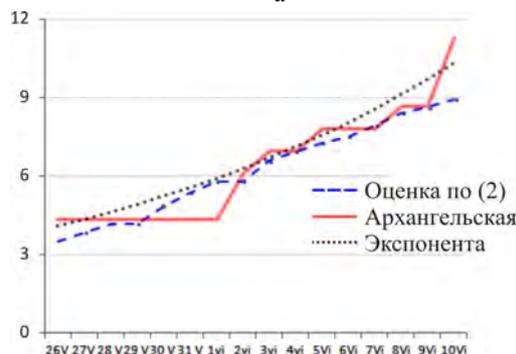
По оси ординат везде – уровень смертности в  $j$ -м регионе  $Y$ . Он находится как общее число летальных случаев в расчете на 1 млн человек. Сначала на рис. 1, а, приводятся графики для Республики Татарстан. Пунктиром показан график, построенный по формуле (2) для суток  $t$  из (27.05.2020, 10.07.2020); непрерывной линией – уровень смертности<sup>4</sup> [32].

Далее на рис. 1, б, идут графики для Архангельской области<sup>5</sup>. Непрерывная линия показывает сглаженные данные по факту; мелкие точки лежат на экспоненте, подогнанной к  $Y$ , пунктир – согласно формуле (2) [32].

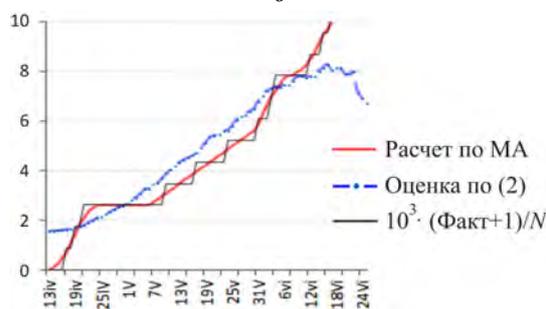
Затем представлены графики для Липецкой области (рис. 1, в). График, показанный длинным пунктиром и точками, рассчитан по формуле (2). Значения на графике ступенчатого вида считались так: бралось число летальных случаев, далее с 17.04.2020 к ним добавлялся еще один, вероятно, еще неучтенный случай смерти, затем сумма умножалась на  $10^3$ , делилась на  $N(j) = 1147,1$  (это обозначается в столбце 6 табл. 2 кодом «+1») [32]. Гладкая кривая на рис. 1, в – МА (moving average – «скользящее среднее») – рассчитана по точкам ступенчатого графика через подвижное центрированное 7-дневное окно.



а



б



в

Рис. 1. Динамика: а – для  $Y$ : Республика Татарстан; б – для  $Y$ : Архангельская обл.; в – для  $Y$ : Липецкая обл.

<sup>3</sup> Российский статистический ежегодник. 2019 // Росстат. – М., 2019.

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Там же.

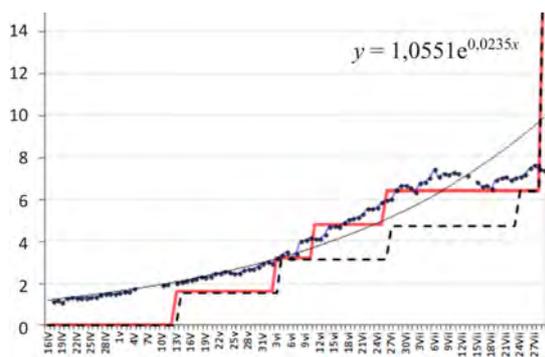


Рис. 2. Динамика показателя смертности  $Y$  в Республике Карелия и ее оценка по формуле (2)

Далее на рис. 2 приводятся графики для Республики Карелия с 16.04 по 29.07.2020. Точки темного цвета получены после подстановки значений  $X_k$  в формулу (2). К этим точкам подгонялся экспоненциальный тренд, показанный тонкой линией.

Константа в его формуле есть 1,055, что соответствует почти нулевой распространенности активных случаев COVID-19, когда  $C(j) = 1,06$  из табл. 2. Ступенчатая линия (пунктир) показывает уровень смертности, аналогичная непрерывная линия показывает  $Y$ , что была скорректирована согласно столбцу б табл. 2; они чуть сдвинуты, чтобы не было слияний. Начиная с 11.06.2020 при расчете скорректированной линии нами добавлялся еще один летальный случай, который, вероятно, был учтен с запозданием. Об этом дополнительном случае сообщают официальные региональные власти, это можно увидеть на репозитории «Медиазоны» [7]. О сдвигах по  $t$  при публикации случаев смерти сообщается и в других источниках [6, 7, 26, 41]. Это предположение можно попытаться

обосновать логически, анализируя уровень смертности в приграничных областях: Ленинградской, Вологодской и Архангельской. Причем его надо рассмотреть при близких значениях  $X_1$ , что были в республике во вторую декаду июня (между 6,8 и 9). Из графиков на рис. 2 следует, что модель, описанная формулами (1), (2) достаточно хорошо оценивает чуть подправленный «вверх» уровень смертности на отрезке 06.06, ..., 05.07.2020 (если вместо ступенчатой линии провести линию, сглаженную по скользящему среднему). Аналогичная работа была выполнена для Курганской области. Примерно похожие действия при корректировке данных о смертности проводят аналитики ряда организаций [5, 7], например в компании Data Insight, где в отделе исследований строится индекс недооценки смертности [5].

**Выводы.** Таким образом, построена и оценена по точности регрессионная модель, которая связывает уровень смертности в регионах с распространенностью активных случаев COVID-19, а также с обеспеченностью больниц ресурсами. Она может быть полезной в начальном периоде распространения ЭП, когда в регионе изредка наблюдаются совсем малые ежедневные приросты смертности в течение 7–10 дней, и они подчиняются распределению Пуассона. Кроме того, модель может быть полезна при построении моделей SEIR, SIRD и др. на этапе подбора параметров для них, связанных со смертностью. Также ее можно применять при распределении ресурсов организаций здравоохранения.

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. COVID-19: Только научные факты / К.В. Жмеренецкий, Е.Н. Сазонова, Н.В. Воронина, Г.С. Томилка, О.А. Сенькевич, В.С. Гороховский, С.В. Дьяченко, И.П. Кольцов, М.Б. Куцкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 5–22.
2. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных // Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 6–26.
3. Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19 / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.Г. Сивцева, Е.П. Какорина, Н.И. Брико, С.Н. Черкасов, В.А. Цинзерлинг, П.Г. Мальков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 302–309.
4. Иванов С. Смертность от COVID-19 на фоне других всплесков смертности XX века // Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7, № 2. – С. 143–151.
5. Козловский С., Болдырев О. Можно ли предсказать развитие пандемии коронавируса? Объясняем на примере России [Электронный ресурс] // BBC Russia. – URL: <https://www.bbc.com/russian/features-52762747> (дата обращения: 30.07.2020).
6. Глава Росстата рассказал, как считают жертв COVID-19 [Электронный ресурс] // BBC Russia. – URL: <https://www.bbc.com/russian/features-53156041> (дата обращения: 02.08.2020).
7. Коронавирус в России: Инфографика [Электронный ресурс] // Медиазона. – 2020. – URL: <https://zona.media/coronagraph> (дата обращения: 30.07.2020).
8. Метод прогнозирования параметров эпидемического процесса, вызванного COVID-19 / В.В. Бояринцев, Р.С. Пальмин, С.А. Пальмин, С.Ф. Перцев // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 14–21.
9. Кондратьев М.А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний // Компьютерные исследования и моделирование. – 2013. – Т. 5, № 5. – С. 863–882.
10. Magpantay F.M.G., Kosovalić N., Wu J. An age-structured population model with state-dependent delay: derivation and numerical integration // SIAM Journal on Numerical Analysis. – 2014. – Vol. 52, № 2. – P. 735–756. DOI: 10.1137/120903622
11. Khrapov P.V., Loginova A.A. Comparative analysis of the mathematical models of the dynamics of the coronavirus COVID-19 epidemic development in the different countries // International Journal of Open Information Technologies. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 17–22.

12. Системно-динамическое моделирование сетевых информационных операций / В.А. Минаев, М.П. Сычев, Е.В. Вайц, К.М. Бондарь // Инженерные технологии и системы. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 20–39.
13. Статистические и динамические аспекты прогнозирования распространения COVID-19 в Нижегородской области / О.В. Другова, Е.А. Павлов, А.П. Баврина, А.С. Благодрава, Н.В. Саперкин, О.В. Ковалишена // Медицинский альманах. – 2020. – Т. 63, № 2. – С. 27–36.
14. Тамм М.В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 43–51. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51
15. Матвеев А.В. Математическое моделирование оценки эффективности мер против распространения эпидемии COVID-19 // Национальная безопасность и стратегическое планирование. – 2020. – Т. 1, № 29. – С. 23–39.
16. Godio A., Pace F., Vergnano A. SEIR modeling of the Italian epidemic of SARS-CoV-2 using computational swarm intelligence // Int. J. Environ. Res. & Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 10. – P. 3535. DOI: 10.3390/ijerph17103535
17. Epidemic analysis of COVID-19 in China by dynamical modeling / L. Peng, W. Yang, D. Zhang, C. Zhuge, L. Hong // Med. Rxiv. Epidemiol. – 2020. – Vol. 18. – 11 p.
18. Pengpeng S., Shengli C., Peihua F. SEIR Transmission dynamics model of 2019 nCoV coronavirus with considering the weak infectious ability and changes in latency duration // Med. Rxiv. – 2020. – № 20. – 5 p. DOI: 10.1101/2020.02.16.20023655
19. Nikitina A.V., Lyapunova I.A., Dudnikov E.A. Study of the spread of viral diseases based on modifications of the SIR model // Computational mathematics and information technologies. – 2020. – Vol. 1, № 1. – P. 19–30. DOI: 10.23947/2587-8999-2020-1-1-19-30
20. Predicting the Cumulative Number of Cases for the COVID-19 Epidemic in China From Early Data / Z. Liu, P. Magal, O. Seydi, G.F. Webb // Populations and Evolution. – 2020. – Vol. 1, № 10. – 10 p. DOI: 10.20944/preprints202002.0365.v1
21. Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of Wuhan / F. Ndairou, I. Area, J.J. Nieto, D.F.M. Torres // Chaos, Solitons & Fractals. – 2020. – Vol. 135, № 6. – P. 109846. DOI: 10.1016/j.chaos.2020.109846
22. Куркин А.А., Куркина О.Е., Пелиновский Е.Н. Логистические модели распространения эпидемий // Труды НГТУ им. П.Е. Алексеева. – 2020. – Т. 129, № 2. – С. 9–18.
23. Fabiano N., Radenović S.N. On COVID-19 diffusion in Italy: data analysis and possible outcome // Vojnotehnički glasnik. – 2020. – Vol. 68, № 2. – P. 216–224. DOI: 10.5937/vojtehg68-25948
24. Cherniha R., Davydovych V. A mathematical model for the coronavirus COVID-19 outbreak [Электронный ресурс] // ArXiv. – 2020. – URL: <https://arxiv.org/abs/2004.01487v2> (дата обращения: 25.07.2020).
25. Кольцова Э.М., Куркина Е.С., Васецкий А.М. Математическое моделирование распространения эпидемии коронавируса COVID-19 в Москве // Computational nanotechnology. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 99–105.
26. Регрессионные модели прогнозирования количества летальных исходов при новой коронавирусной инфекции / Д.В. Мелик-Гусейнов, Н.Н. Карякин, А.С. Благодрава, В.И. Климко, А.П. Баврина, О.В. Другова, Н.В. Саперкин, О.В. Ковалишена // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 6–13.
27. Возможности математического прогнозирования коронавирусной инфекции в Российской Федерации / И.А. Лакман, А.А. Агапитов, Л.Ф. Садикова, О.В. Черненко, С.В. Новиков, Д.В. Попов, В.Н. Павлов, Д.Ф. Гареева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 288–294.
28. Fontes E. Моделирование в COMSOL Multiphysics распространения вируса COVID-19 [Электронный ресурс] // COMSOL. – 2020. – URL: <https://www.comsol.ru/blogs/modeling-the-spread-of-covid-19-with-comsol-multiphysics/> (дата обращения: 30.07.2020).
29. Getz W.M., Dougherty E.R. Discrete stochastic analog of Erlang epidemic models // J. of Biological Dynamics. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 16–38. DOI: 10.1080/17513758.2017.1401677
30. The CDC portal: Forecasts of total deaths at the USA [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – 2020. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/forecasting-us.html> (дата обращения: 15.07.2020).
31. Мы изучили 858 ваших вопросов про коронавирус [Электронный ресурс] // Meduza. – 2020. – URL: <https://www.meduza.io/feature/2020/05/13> (дата обращения: 15.07.2020).
32. Официальный интернет-ресурс по вопросам коронавируса [Электронный ресурс] // Стопкоронавирус.рф. – 2020. – URL: <https://стопкоронавирус.рф> (дата обращения: 17.07.2020).
33. Алухтина Ю., Зобова С. Исследование о том, сколько больничных коек может спасти российскую медицину [Электронный ресурс] // Проект. – 2020. – URL: <https://www.proekt.media/research/koronavirus-regiony> (дата обращения: 01.07.2020).
34. Соколов А.А. Готово ли российское здравоохранение к борьбе с коронавирусом [Электронный ресурс] // Ведомости. – 2020. – URL: <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2020/04/09/827471-gotovo-rossiiskoe> (дата обращения: 02.12.2020).
35. Free and occupied beds for Covid-19 patients in Germany [Электронный ресурс] // Coronavis. – 2020. – URL: <https://coronavis.dbvis.de/en/> (дата обращения: 01.07.2020).
36. Murray C.J.L. Forecasting COVID-19 impact on hospital bed-days, ICU-days, ventilator-days and deaths by US state in the next 4 months // Med. Rxiv. – 2020. – № 30. – 26 p. DOI: 10.1101/2020.03.27.20043752
37. COVID caseload calculator C5V [Электронный ресурс] // Weill Cornell Medicine. – 2020. – URL: <https://phs.weill.cornell.edu/cornell-covid-caseload-calculator-c5v> (дата обращения: 01.08.2020).
38. Aivazian S.A. Quality of life and living standards analysis: an econometric approach. – Berlin – Boston: De Gruyter, 2016. – 399 p. DOI: 10.1515/9783110316254
39. Степанов В.С. Индикатор уровня благосостояния населения Крыма и близких ему регионов: связь с факторными переменными // Вестник ЦЭМИ. – 2019. – № 2. – С. 8. DOI: 10.33276/S265838870004976-6
40. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. – 3-е изд. – М.: Наука, 1983. – 416 с.
41. С апреля в коронавирусных больницах умерло не меньше 74,9 тысяч человек. Как регионы скрывают эти данные [Электронный ресурс] // Медиазона. – 2020. – URL: <https://zona.media/news/2020/11/30/75k> (дата обращения: 02.12.2020).

Степанов В.С. Зависимость уровня смертности в регионах от распространенности активных носителей SARS-CoV-2 и ресурсов организаций здравоохранения // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 12–22. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.02

UDC 616.9–036.8; 51-76; 519.237  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.02.eng



Research article

## DEPENDENCE BETWEEN MORTALITY IN REGIONS AND PREVALENCE OF ACTIVE SARS-CoV2 CARRIERS AND RESOURCES AVAILABLE TO PUBLIC HEALTHCARE ORGANIZATIONS

V.S. Stepanov

The Central Economics and Mathematics Institute of the Russian Academy of Sciences, 47 Nakhimovskii Ave., Moscow, 117418, Russian Federation

*The paper dwells on certain mathematical models showing how epidemics develop, namely, logistic ones, SIR-model, and some others. There is also a review of articles that focus on such models showing dynamics of incidence with COVID-19 infection. These models are often successfully applied for data collected in a whole country but on a regional level there are difficulties due to peculiarities of calculating mortality figures in Russia. In this case regression models can be useful with their obvious advantage at the initial stage in an epidemic process. They also include exogenous variables that influence mortality, for example, a number of doctors and nurses per a hospital, how well hospitals are equipped with ALV devices, and a number of available beds in them.*

*Our research goal was to build up a linear regression model that could be used as a basis for estimating regional mortality caused by COVID-19 as well as for more efficient distribution of all the resources mentioned above.*

*The model is built as per a set of resource parameters including data on «active cases». Preliminary three variables that showed data on resources available to communicable diseases departments in hospitals were transformed into a new single one via linear transformation. Then the model was tested on a training sample containing an endogenous variable on mortality and four factor ones including prevalence of active virus carriers. Regions were included into training data with different lags; they were included into such daily samples when death cases were registered rarely. Then the estimated model was applied with other values. It turned out to be quite efficient in estimating COVID-induced mortality for regions from trainings samples as well as for several others (for certain intervals).*

*As a result, we built a regression model and estimated its precision; the model showed a relation between mortality in a region and prevalence of active SARS-CoV2 carriers and availability of resources to hospitals in it. It can be useful when these resources are distributed. It can also be used to build SIRD, SEIR, and SEIRF models at a regional level when choosing parameters in them related to mortality. A methodology itself that can be similarly applied for other epidemic processes also deserves certain attention.*

**Key words:** regression model, mortality estimation, COVID-19, coronavirus infection, logistic equation, SEIR, SIR, ALV.

### References

1. Zhmerenetskii K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Sen'kevich O.A., Gorokhovskii V.S., D'yachenko S.V., Kol'tsov I.P., Kutsyi M.B. COVID-19: scientific facts. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*, 2020, no. 1, pp. 5–22 (in Russian).
2. Danilova I.A. Morbidity and mortality from COVID-19. The problem of data comparability. *Demograficheskoe obozrenie*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 6–26 (in Russian).
3. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Sivtseva M.G., Kakorina E.P., Briko N.I., Cherkasov S.N., Tsinkerling V.A., Mal'kov P.G. COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rate and mortality rate. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 302–309 (in Russian).
4. Ivanov S. Mortality from COVID-19 against the backdrop of other twentieth century mortality bursts. *Demograficheskoe obozrenie*, 2020, vol. 7, no. 2, pp. 143–151 (in Russian).
5. Kozlovskii S., Boldyrev O. *Mozhno li predskazat' razvitie pandemii koronavirusa? Ob'yasnayem na primere Rossii [Can we predict how coronavirus pandemic will develop? Let us explain using Russia as an example]. BBC Russia*. Available at: <https://www.bbc.com/russian/features-52762747> (30.07.2020).
6. Glava Rosstat rasskazal, kak schitayut zhertv COVID-19 [Head of Rosstat has told how victims of COVID-19 are calculated in the country]. *BBC Russia*. Available at: <https://www.bbc.com/russian/features-53156041> (02.08.2020).
7. Koronavirus v Rossii: Infografika [Coronavirus in Russia: graphic data]. *Mediazona*, 2020. Available at: <https://zona.media/coronagraph> (30.07.2020).
8. Boyarintsev V.V., Pal'min R.S., Pal'min S.A., Pertsev S.F. Nique for predicting parameters of the epidemic process caused by COVID-19. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*, 2020, no. 2, pp. 14–21 (in Russian).
9. Kondrat'ev M.A. Forecasting methods and models of disease spread. *Komp'yuternye issledovaniya i modelirovanie*, 2013, vol. 5, no. 5, pp. 863–882 (in Russian).
10. Magpantay F.M.G., Kosovalic N., Wu J. An age-structured population model with state-dependent delay: derivation and numerical integration. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 2014, vol. 52, no. 2, pp. 735–756. DOI: 10.1137/120903622
11. Khrapov P.V., Loginova A.A. Comparative analysis of the mathematical models of the dynamics of the coronavirus COVID-19 epidemic development in the different countries. *International Journal of Open Information Technologies*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 17–22.

© Stepanov V.S., 2020

**Vladimir S. Stepanov** – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior researcher (e-mail: [\\_stepanov@cemi.rssi.ru](mailto:_stepanov@cemi.rssi.ru), [vladstep0355@gmail.com](mailto:vladstep0355@gmail.com); tel.: +7 (916) 872-52-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4478-376X>).

12. Minaev V.A., Sychev M.P., Vaitis E.V., Bondar' K.M. System-dynamic modeling of network information operations. *Inzhenernyye tekhnologii i sistemy*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 20–39 (in Russian).
13. Drugova O.V., Pavlov E.A., Bavrina A.P., Blagonravova A.S., Saperkin N.V., Kovalishena O.V. Statistic and dynamic aspects of the prediction of the COVID-19 spread in Nizhny Novgorod region. *Meditsinskii al'manakh*, 2020, no. 2 (63), pp. 27–36 (in Russian).
14. Tamm M.V. COVID-19 in Moscow: prognoses and scenarios. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*, 2020, vol. 13, no. 1, pp. 43–51. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51
15. Matveev A.V. The mathematical modeling of the effective measures against the COVID-19 spread. *Natsional'naya bezopasnost' i strategicheskoe planirovanie*, 2020, vol. 1, no. 29, pp. 23–39 (in Russian).
16. Godio A., Pace F., Vergnano A. SEIR modeling of the Italian epidemic of SARS-CoV-2 using computational swarm intelligence. *Int. J. Environ. Res. & Public Health*, 2020, vol. 17, no. 10, pp. 3535. DOI: 10.3390/ijerph17103535
17. Peng L., Yang W., Zhang D., Zhuge C., Hong L. Epidemic analysis of COVID-19 in China by dynamical modeling. *MedRxiv Epidemiol.*, 2020, 11 p. (in Russian).
18. Pengpeng S., Shengli C., Peihua F. SEIR Transmission dynamics model of 2019 nCoV coronavirus with considering the weak infectious ability and changes in latency duration. *MedRxiv*, 2020, no. 20, 5 p. DOI: 10.1101/2020.02.16.20023655
19. Nikitina A.V., Lyapunova I.A., Dudnikov E.A. Study of the spread of viral diseases based on modifications of the SIR model. *Computational mathematics and information technologies*, 2020, vol. 1, no. 1, pp. 19–30. DOI: 10.23947/2587-8999-2020-1-1-19-30
20. Liu Z., Magal P., Seydi O., G.F. Webb Predicting the Cumulative Number of Cases for the COVID-19 Epidemic in China From Early Data. *Populations and Evolution*, 2020, vol. 1, no. 10, 10 p. DOI: 10.20944/preprints202002.0365.v1
21. Ndairou F., Area I., Nieto J.J., Torres D.F.M. Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of Wuhan. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2020, vol. 135, no. 6, pp. 109846. DOI: 10.1016/j.chaos.2020.109846
22. Kurkin A.A., Kurkina O.E., Pelinovskii E.N. Logistic models of epidemic growth. *Trudy NGTU im. R.E. Alekseeva*, 2020, no. 2 (129), pp. 9–18 (in Russian).
23. Fabiano N., Radenović S.N. On COVID-19 diffusion in Italy: data analysis and possible outcome. *Vojnotekhnčki glasnik*, 2020, vol. 68, no. 2, pp. 216–224. DOI: 10.5937/vojtehg68-25948
24. Cherniha R., Davydovych V. A mathematical model for the coronavirus COVID-19 outbreak. *ArXiv*, 2020. Available at: <https://arxiv.org/abs/2004.01487v2> (25.07.2020).
25. Kol'tsova E.M., Kurkina E.S., Vasetskii A.M. Mathematical modeling of the spread of COVID-19 in Moscow. *Computational nanotechnology*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 99–105 (in Russian).
26. Melik-Guseinov D.V., Karyakin N.N., Blagonravov A.S., Klimko V.I., Bavrina A.P., Drugova O.V., Saperkin N.V., Kovalishena O.V. Regression models predicting the number of deaths from the new coronavirus infection. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2020, vol. 12, no. 2, pp. 6–13 (in Russian).
27. Lakman I.A., Agapitov A.A., Sadikova L.F., Chernenko O.V., Novikov S.V., Popov D.V., Pavlov V.N., Gareeva D.F. [et al.]. COVID-19 mathematical forecasting in the Russian Federation. *Arterial'naya gipertenziya*, 2020, vol. 26, no. 3, pp. 288–294 (in Russian).
28. Fontes E. Modelirovanie v COMSOL Multiphysics rasprostraneniya virusa COVID-19 [Modeling the spread of the COVID-19 virus in COMSOL Multiphysics]. *COMSOL*, 2020. Available at: <https://www.comsol.ru/blogs/modeling-the-spread-of-covid-19-with-comsol-multiphysics/> (30.07.2020) (in Russian).
29. Getz W.M., Dougherty E.R. Discrete stochastic analog of Erlang epidemic models. *J. of Biological Dynamics*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 16–38. DOI: 10.1080/17513758.2017.1401677
30. The CDC portal: Forecasts of total deaths at the USA. *Centers for Disease Control and Prevention*, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/forecasting-us.html> (15.07.2020).
31. My izuchili 858 vashikh voprosov pro koronavirus [We have examined 858 questions you have about coronavirus]. *Meduza*, 2020. Available at: <https://www.meduza.io/feature/2020/05/13> (15.07.2020) (in Russian).
32. Ofitsial'nyi internet-resurs po voprosam koronavirusa [The official web-site on issues related to coronavirus]. *Stopkoronavirus.rf*, 2020. Available at: <https://stopkoronavirus.rf> (17.07.2020) (in Russian).
33. Apukhtina Yu., Zobova S. Issledovanie o tom, skol'ko bol'nichnykh koek mozhet spasti rossiiskuyu meditsinu [Research on a number of available beds in hospitals that can save public healthcare in Russia]. *Proekt*, 2020. Available at: [https://www.proekt.media/research/koronavirus-regiony\\_\(01.07.2020\)](https://www.proekt.media/research/koronavirus-regiony_(01.07.2020)) (in Russian).
34. Sokolov A.A. Gotovo li rossiiskoe zdравookhranenie k bor'be s koronavirusom [Is public healthcare in Russia ready to fight coronavirus?]. *Vedomosti*, 2020. Available at: <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2020/04/09/827471-gotovo-rossiiskoe> (02.12.2020) (in Russian).
35. Free and occupied beds for COVID-19 patients in Germany. *Coronavis*, 2020. Available at: <https://coronavis.dbvis.de/en/> (01.07.2020).
36. Murray C.J.L. Forecasting COVID-19 impact on hospital bed-days, ICU-days, ventilator-days and deaths by US state in the next 4 months. *MedRxiv*, 2020, no. 30, 26 p. DOI: 10.1101/2020.03.27.20043752
37. COVID caseload calculator C5V. *Weill Cornell Medicine*, 2020. Available at: <https://phs.weill.cornell.edu/cornell-covid-caseload-calculator-c5v> (01.08.2020).
38. Aivazian S.A. Quality of life and living standards analysis: an econometric approach. Berlin/Boston, De Gruyter Publ., 2016, 399 p. DOI: 10.1515/9783110316254
39. Stepanov V.S. integral indicator of the living conditions at the Crimea Republic and some other territories: dependence from factorial variables. *Vestnik TsEMI*, 2019, no. 2, pp. 8. DOI: 10.33276/S265838870004976-6
40. Bol'shev L.N., Smirnov N.V. *Tablitsy matematicheskoi statistiki [Mathematical statistics tables]*. 3-th edition. Moscow, Nauka Publ., 1983, 416 p. (in Russian).
41. S aprelya v koronavirusnykh bol'nitsakh umerlo ne men'she 74,9 tysyach chelovek. Kak region skryvayut eti dannye [Not less than 74.9 thousand people have died in coronavirus hospitals since April. How do regions manage to hide these data?]. *Mediazona*, 2020. Available at: <https://zona.media/news/2020/11/30/75k> (02.12.2020).

Stepanov V.S. Dependence between mortality in regions and prevalence of active SARS-COV2 carriers and resources available to public healthcare organizations. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 12–22. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.02.eng

Получена: 18.08.2020

Принята: 23.11.2020

Опубликована: 30.12.2020



Научная статья

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАТЕГОРИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА, ОБУСЛОВЛЕННОГО РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ, СВЯЗАННЫМИ С КОМПЛЕКСОМ ФАКТОРОВ РАБОЧЕЙ СРЕДЫ И ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА****Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, П.З. Шур<sup>1</sup>, В.Б. Алексеев<sup>1</sup>, А.А. Савочкина<sup>2</sup>,  
А.И. Савочкин<sup>3</sup>, Е.В. Хрущева<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82<sup>2</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614000, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29<sup>3</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Россия, 101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20

*Оценка профессионального риска, который обусловлен различными видами нарушений здоровья работников, связанными с комплексом факторов рабочей среды и трудового процесса, требует исследования возможности применения дополнительных методов, позволяющих не только количественно определить уровень профессионального риска, но и адекватно категоризировать его. В качестве одного из таких методов может быть рассмотрена и применена методика оценки риска на базе анализа нечетких множеств.*

*Предлагаемые методические подходы к оценке профессионального риска включают последовательное выполнение следующих этапов: определение нечетких чисел, соответствующих заданным уровням профессионального риска; подготовку исходной информации (численной характеристики профессионального риска) для расчетов; вероятностную оценку принадлежности численной характеристики профессионального риска к нечетким числам, а также оценку вероятности принадлежности численной характеристики профессионального риска. Основным инструментом реализации данного метода является определение функции принадлежности трапециевидного нечеткого числа, являющегося оценкой принадлежности детерминированных оценок риска к определенной его категории.*

*Предложена шкала для оценки уровней профессионального риска от пренебрежимо малого ( $0-1 \cdot 10^{-4}$ ) до экстремально высокого ( $3 \cdot 10^{-1}-1$ ) и соответствующие ей границы трапециевидного нечеткого интервала (четверки чисел, задающих трапециевидное число).*

*При опробовании методики в условиях выявления профессиональных заболеваний (нейросенсорной тугоухости), болезней, связанных с работой (артериальной гипертензии), и их сочетания под воздействием шумового фактора на уровне 85 дБА показано, что функции принадлежности всех уровней риска, установленных по результатам эпидемиологических исследований, равны единице.*

**Ключевые слова:** профессиональный риск, категории риска, допустимый риск, шумовой фактор, трудовой процесс, факторы рабочей среды, нечеткие множества, трапециевидное нечеткое число.

© Зайцева Н.В., Шур П.З., Алексеев В.Б., Савочкина А.А., Савочкин А.И., Хрущева Е.В., 2020

**Зайцева Нина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).**Шур Павел Залманович** – доктор медицинских наук, ученый секретарь (e-mail: shur@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).**Алексеев Вадим Борисович** – доктор медицинских наук, директор (e-mail: alekseev@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).**Савочкина Анна Александровна** – старший преподаватель кафедры высшей математики (e-mail: aidas\_76@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-16-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2591-6632>).**Савочкин Андрей Игоревич** – студент (e-mail: savochkin.andrei2014@gmail.com; тел.: 8 (992) 237-16-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-2718>).**Хрущева Екатерина Вячеславовна** – старший научный сотрудник с выполнением обязанностей заведующего лабораторией методов и технологий управления рисками (e-mail: zem@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2107-8993>).

Сохранение и развитие трудового потенциала является одной из приоритетных задач обеспечения безопасности государства и гарантией его развития. Развитие экономики в России до 2035 г. будет проходить в условиях второго этапа депопуляции, что предопределяет особенности формирования трудового потенциала и необходимость повышения эффективности его использования. В этих условиях политика государства должна быть нацелена на мобилизацию всех возможных резервов сбережения населения [1]. Одним из способов сохранения численности трудоспособного населения является снижение рисков для жизни и здоровья, связанных с выполнением трудовых функций – профессиональных рисков [2–4].

В настоящее время предусматривается априорная (предварительная) оценка профессионального риска с использованием категорирования риска по результатам гигиенической оценки условий труда (классам условий труда) и апостериорная (окончательная) оценка по медико-биологическим критериям<sup>1</sup>. Наиболее адекватные результаты апостериорной оценки могут быть получены при использовании информации, выявленной в ходе эпидемиологических исследований состояния здоровья работников. При этом необходимо учитывать вероятность развития, как профессиональных заболеваний, так и болезней, связанных с работой.

Российское законодательство трактует условия труда как комплекс производственных факторов, которые влияют на работоспособность и состояние здоровья работника<sup>2</sup>. Однако методические подходы к оценке профессионального риска чаще всего предусматривают анализ риска, связанного с влиянием отдельных факторов риска, в то время как работники подвергаются одновременному интенсивному воздействию разнородных факторов [5, 6]. В то же время следует учитывать, что результатом воздействия одного производственного фактора может быть формирование профессиональных рисков, обусловленных несколькими заболеваниями, относящимися как к профессиональным, так и связанным с работой [7–10]. Поэтому оценка профессионального риска, обусловленного различными видами нарушений здоровья работников, связанными с комплексом факторов рабочей среды и трудового процесса, требует исследования возможности применения дополнительных методов, позволяющих не только количественно определить уровень профессионального риска, но и адекватно категорировать его. В качест-

ве одного из таких методов может быть рассмотрена методика оценки риска на базе анализа нечетких множеств [11].

Теория нечеткой логики (или теория нечетких множеств – новый вероятностный подход к описанию процессов, в которых присутствует неопределенность, затрудняющая применение точных количественных методов и подходов) [12].

Использование элементов теории нечетких множеств позволяет оценивать условия многокомпонентных негативных воздействий, обуславливающих множественные негативные эффекты, в том числе в виде причиненного вреда здоровью [13–16]. При этом ключевые показатели оцениваются не точными, а вероятностными интервальными значениями, характеризующимися функцией принадлежности к диапазону шкалированных параметров.

Нечеткое моделирование позволяет включать в анализ качественные переменные и оперировать нечеткими входными данными, быстро моделировать сложные динамические ситуации и сравнивать их между собой с заданной степенью точности, что в полной мере соответствует задачам анализа влияния неблагоприятных факторов условия труда на здоровье работников и оценку профессиональных рисков.

Использование метода нечетких множеств дает ряд преимуществ, так как позволяет при необходимости включать в анализ качественные переменные, оперировать нечеткими входными данными, лингвистическими критериями, быстро моделировать сложные динамические системы и сравнивать их с заданной степенью точности, преодолевать недостатки и ограничения существующих методов оценки рисков. К недостаткам метода можно отнести, в первую очередь, необходимость специального программного обеспечения, а также ограниченное число специалистов, умеющих с ним работать [17].

Гигиеническая оценка факторов рабочей среды, трудового процесса и их экспозиции осуществляется с использованием как количественных (для химических, физических факторов), так и качественных (для тяжести и напряженности труда) характеристик. Также она включает определение категорий рассчитанных уровней риска, связанного с одновременным воздействием комплекса производственных факторов, способных привести к нескольким видам нарушений здоровья работников, использование новых вероятностных методов в категорировании профессиональных рисков. Применение в этих случаях метода нечетких множеств является актуальным.

<sup>1</sup> Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200040973> (дата обращения: 18.10.2020); Р 2.2.1766-03. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901902053> (дата обращения: 18.10.2020).

<sup>2</sup> ТК РФ Статья 209. Основные понятия [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34683/78f36e7afa535cf23e1e865a0f38cd3d230ecef0/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/78f36e7afa535cf23e1e865a0f38cd3d230ecef0/) (дата обращения: 18.10.2020).

**Цель работы** – разработка методических подходов с использованием элементов теории нечетких множеств к оценке профессионального риска, обусловленного различными видами нарушений здоровья работников и их сочетаний, связанными с негативным воздействием комплекса факторов рабочей среды и трудового процесса.

**Материалы и методы.** Предлагаемые методические подходы включают выполнение следующих этапов:

- определение нечетких чисел, соответствующих заданным уровням профессионального риска;

- подготовку исходной информации (численной характеристики профессионального риска) для расчетов;

- вероятностную оценку принадлежности численной характеристики профессионального риска к нечетким числам;

- оценку вероятности принадлежности численной характеристики профессионального риска.

Расчет группового профессионального риска производится по результатам эпидемиологического исследования и основывается на сравнении вероятности развития профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, связанных с воздействием производственных факторов. Для выполнения таких задач необходимо сформировать группы исследования и сравнения. Поскольку уровень воздействия факторов рабочей среды и трудового процесса определяется для рабочих мест, принимается положение, что все работающие на этих рабочих местах подвергаются воздействию для них определенных условий труда.

Основным критерием для включения в группы исследования является работа в условиях факторов рабочей среды и трудового процесса на уровне выше оптимального. С целью учета сочетанного воздействия производственных факторов группа исследования может разбиваться на подгруппы, которые характеризуются сходным комплексом факторов условий труда.

Основным критерием для включения в группу сравнения является работа в условиях факторов рабочей среды и трудового процесса на допустимом уровне. Возрастные и стажевые характеристики групп исследования и сравнения должны быть сопоставимы и достоверно не отличаться.

Для каждого фактора определяется перечень вероятных профессиональных заболеваний (ПЗ) и болезней, связанных с работой, адекватных факторам рабочей среды и трудового процесса.

После установления достоверных причинно-следственных связей по эпидемиологическим критериям ( $RR \geq 1,5$ ) в обеих группах выявляется число установленных профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой (БСР), и рассчитывается частота (вероятность) каждого заболевания по формуле

$$w_{ПЗ(БСР)} = \frac{n_{ПЗ(БСР)}}{N}, \quad (1)$$

где  $w_{ПЗ}$  – частота появления ПЗ (БСР);  $n_{ПЗ}$  – число работников в группе, у которых зарегистрированы ПЗ (БСР);  $N$  – число работников в группе.

После этого определяется дополнительная частота (вероятность) профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой в группе исследования:

$$w_{ПЗ(БСР)}^{доп} = w_{ПЗ(БСР)}^{иссл} - w_{ПЗ(БСР)}^{срав}, \quad (2)$$

где  $w_{ПЗ(БСР)}^{доп}$  – дополнительная частота (вероятность) профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой в группе исследования;

$w_{ПЗ(БСР)}^{иссл}$  – частота (вероятность) профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой в группе исследования;

$w_{ПЗ(БСР)}^{срав}$  – дополнительная частота (вероятность) профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой в группе сравнения.

В условиях многофакторного сочетанного воздействия факторов рабочей среды и трудового процесса у работников возможно одновременное развитие профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой. Такая ситуация может быть причиной возрастания тяжести заболеваний. В этих случаях рассчитывается частота появления ПЗ и БСР в группах исследования и сравнения и дополнительная частота (вероятность) одновременного развития профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой в группе исследования:

$$w_{ПЗ, БСР} = \frac{n_{ПЗ, БСР}}{N}, \quad (3)$$

где  $w_{ПЗ, БСР}$  – частота одновременного развития ПЗ и БСР;  $n_{ПЗ, БСР}$  – число работников в группе, с одновременным развитием ПЗ и БСР в группе;  $N$  – число работников в группе.

$$w_{ПЗ, БСР}^{доп} = w_{ПЗ, БСР}^{иссл} - w_{ПЗ, БСР}^{срав}, \quad (4)$$

где  $w_{ПЗ, БСР}^{доп}$  – дополнительная частота (вероятность) одновременного развития профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой, в группе исследования;

$w_{ПЗ, БСР}^{иссл}$  – частота (вероятность) одновременного развития профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой в группе исследования;

$w_{ПЗ, БСР}^{срав}$  – частота (вероятность) одновременного развития профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой в группе сравнения.

Расчет уровня профессионального риска в условиях воздействия исследуемого комплекса производственных факторов, обусловленного профессиональными заболеваниями и болезнями, связанными с работой ( $R_{ПЗ(БСР)}^{проф}$ ), производится с учетом их тяжести ( $g_{ПЗ(БСР)}$ ):

$$R_{ПЗ(БСР)}^{проф} = w_{ПЗ(БСР)}^{доп} \cdot g_{ПЗ(БСР)}, \quad (5)$$

При этом расчет уровня профессионального риска в условиях воздействия исследуемого комплекса производственных факторов, обусловленного одновременным развитием профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой ( $R_{ПЗ(БСР)}^{проф}$ ), производится с учетом их совместной тяжести ( $g_{ПЗ+БСР}$ ):

$$R_{ПЗ, БСР}^{проф} = w_{ПЗ, БСР}^{доп} \cdot g_{ПЗ, БСР}. \quad (6)$$

При этом совместная тяжесть профессиональных заболеваний и болезней, связанных с работой, при их одновременном развитии ( $g_{ПЗ, БСР}$ ) рассчитывается по формуле

$$g_{ПЗ, БСР} = g_{ПЗ} + g_{БСР} - g_{ПЗ} \cdot g_{БСР}, \quad (7)$$

где  $g_{ПЗ}$  – тяжесть профессиональных заболеваний;  $g_{БСР}$  – тяжесть болезней, связанных с работой.

Оценка персонального профессионального риска здоровью производится по результатам математического моделирования зависимости вероятности негативных ответов от условий труда, возраста и стажа (построение логистических регрессионных моделей). Данные модели (формула (8)), количественно определяющие зависимость вероятности негативного ответа (профессионального или производственно обусловленного заболевания) в условиях воздействия факторов рабочей среды и трудового процесса с учетом уровня воздействующего фактора, возраста и стажа работающих, разрабатываются для каждой оцениваемой группы. Определение параметров математической модели производится методом наименьших квадратов с применением пакетов программ статистического анализа данных (например Statistica 6.0). Оценка достоверности параметров и адекватности модели осуществляется на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера.

$$p_1 = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3)}}, \quad (8)$$

где  $p_1$  – вероятность негативного ответа (профессионального или производственно обусловленного заболевания);  $x_1$  – уровень экспозиции шумового фактора, дБА;  $x_2$  – стаж, лет;  $x_3$  – возраст, лет;  $b_0, b_1, b_2$  – параметры математической модели.

Полученные уровни профессионального риска рассматриваются как детерминированные величины, оценку которых (отнесение к определенной категории риска) осуществляют в соответствии с предложенной шкалой (табл. 1).

Вместе с тем для условий многофакторного сочетанного воздействия факторов рабочей среды и трудового процесса, способных быть причиной раз-

вития как профессиональных заболеваний, так и болезней, связанных с работой, целесообразно рассмотреть возможность использования подходов, основанных на одновременном применении теории множеств и математической логики, к оценкам категории профессионального риска.

Т а б л и ц а 1

Шкала оценки уровней профессионального риска

| Уровень профессионального риска     | Категория профессионального риска |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Менее $1 \cdot 10^{-4}$             | Пренебрежимо малый риск           |
| $1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-3}$ | Малый риск                        |
| $1 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-2}$ | Умеренный риск                    |
| $1 \cdot 10^{-2} - 3 \cdot 10^{-2}$ | Средний риск                      |
| $3 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-1}$ | Высокий риск                      |
| $1 \cdot 10^{-1} - 3 \cdot 10^{-1}$ | Очень высокий риск                |
| $3 \cdot 10^{-1} - 1$               | Экстремально высокий риск         |

Основным инструментом реализации данного метода является определение принадлежности детерминированных оценок риска к определенным трапециевидным нечетким интервалам, характеризующим категории риска. Трапециевидный нечеткий интервал рассматривается как нормальный нечеткий интервал, функция принадлежности которого может быть задана трапециевидной функцией.

Для задач уточнения принадлежности детерминированных величин профессионального риска к его категориям используется шкала трапециевидных нечетких чисел, построенная на основе детерминированной шкалы оценки уровней профессионального риска (табл. 2, рисунок).

Использование трапециевидных нечетких чисел позволяет уточнять принадлежность величины к категориям риска, причем, если значение величины принадлежит меньшему основанию трапециевидного числа, то ее степень принадлежности к соответствующему классу равна единице, в других случаях степень принадлежности определяется функцией принадлежности.

Т а б л и ц а 2

Шкала трапециевидных нечетких чисел для оценки уровней профессионального риска

| Трапециевидные нечеткие числа (четверка чисел, задающая трапециевидное число) | Категория профессионального риска |
|---|-----------------------------------|
| 0; 0; 0,00005; 0,00033  | Пренебрежимо малый риск           |
| (0,00005; 0,00033; 0,00078; 0,00325   | Малый риск                        |
| 0,00078; 0,00325; 0,0775; 0,015   | Умеренный риск                    |
| 0,0775; 0,015; 0,025; 0,0475  | Средний риск                      |
| 0,025; 0,0475; 0,0825; 0,15   | Высокий риск                      |
| 0,0825; 0,15; 0,25; 0,53  | Очень высокий риск                |
| 0,25; 0,53; 1; 1  | Экстремально высокий риск         |

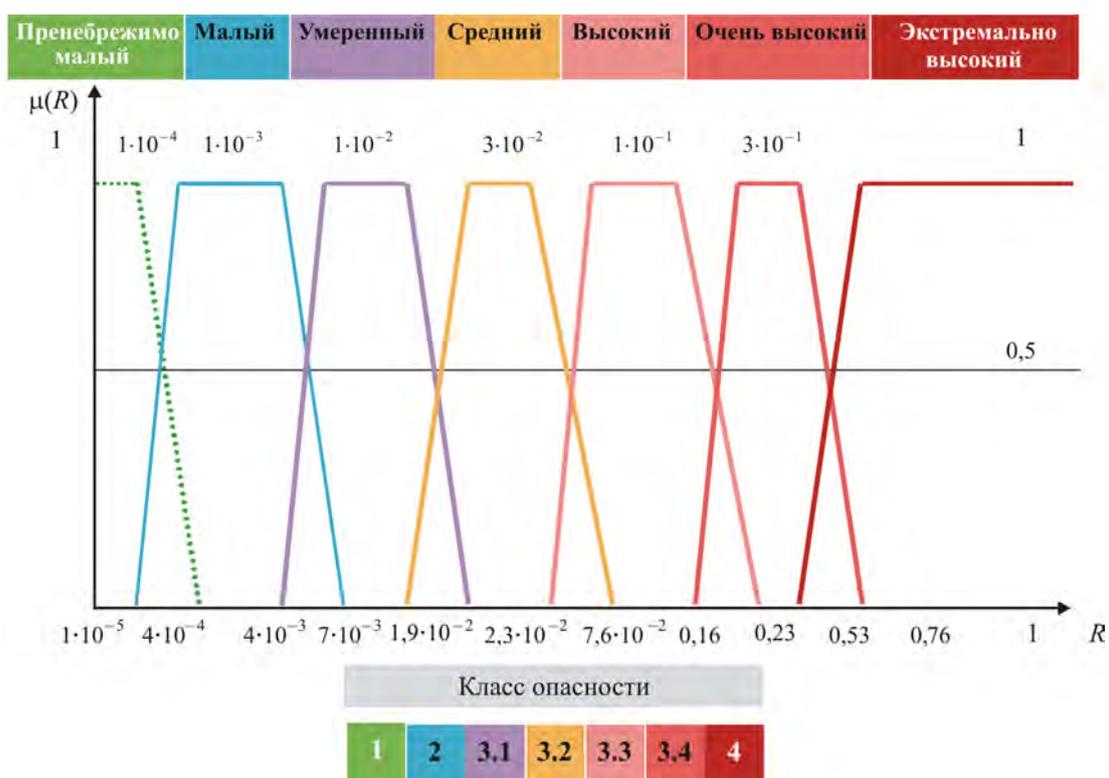


Рис. Графическое представление шкалы трапецевидных нечетких чисел для оценки уровней профессионального риска

Основным инструментом реализации данного метода является определение функции принадлежности трапецевидного нечеткого числа, являющегося оценкой принадлежности детерминированных оценок риска к определенной категории риска, которая в общем виде имеет вид:

$$\mu(x) = \begin{cases} 0, & \text{если } x < a_1 \\ \frac{x - a_1}{a_2 - a_1}, & \text{если } a_1 \leq x < a_2 \\ 1, & \text{если } a_2 \leq x \leq a_3 \\ \frac{x - a_4}{a_3 - a_4}, & \text{если } a_3 < x \leq a_4 \\ 0, & \text{если } x > a_4 \end{cases} \quad (9)$$

Важно отметить, что точка пересечения двух трапеций означает равные степени принадлежности как к одному, так и к другому соответствующим классам.

С учетом полученных оценок функций принадлежности трапецевидного нечеткого числа производится определение уточненных уровней риска ( $SR_k$ ) по формуле

$$SR_k = \sum_i q_i \cdot \mu_{ki}(R_{ПЗ(БСР)}^{проф}), k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, \quad (10)$$

где  $q_i$  – весовой вклад риска категории  $i$  в общий уровень риска;  $k$  – степень значимости категории риска.

Весовой вклад риска категории  $i$  в общий уровень риска ( $q_i$ ) рассчитывается с помощью формулы Фишберна:

$$q_i = \frac{2(n-i+1)}{(n-1)n}, i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, \quad (11)$$

где  $n$  – количество категорий риска.

Уточненные уровни риска рассматриваются как базис для обоснования действий по управлению профессиональным риском в соответствии с его категорией.

Предложенные подходы опробованы на примере оценки профессионального риска для работников производств цветной металлургии. В качестве приоритетного вредного фактора условий труда выделен производственный шум. Кроме этого фактора потенциальное вредное действие на здоровье работников могут оказывать пылевой фактор и тяжесть труда.

С учетом условий труда были сформированы следующие группы работников. Группу наблюдения составили 111 работников (100 % мужчин), подвергающиеся воздействию производственного шума на уровне 85 дБА, средний возраст –  $35,63 \pm 3,38$  г., средний стаж работы  $11,40 \pm 6,38$  г.

Группа сравнения состояла из 47 работающих вне воздействия шумового фактора (100 % мужчин), но в сходных условиях труда, средний возраст –  $37,36 \pm 1,52$  г., средний стаж –  $12,85 \pm 2,30$  г.

На основании имеющихся данных о преимущественном поражении органов-мишеней при контакте с производственными факторами была обоснована

и реализована программа обследования работников, включающая оценку, клинический осмотр, лабораторные исследования по следующим направлениям:

– клиническое обследование с оценкой состояния системы кровообращения, органов слуха;

– диагностика нарушений слуха шумовой этиологии методом шепотной акуметрии и аудиометрическое исследование слуха (тональная пороговая аудиометрия осуществляется при помощи аудиометра 2А-02 «Биомедилен»);

– ультразвуковая оценка вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии в пробе эндотелий-зависимой вазодилатации по модифицированной методике D.S. Celestajer et al. (1992) на ультразвуковом сканере экспертного класса Toshiba VIAMO (Япония) с использованием линейного датчика 7 МГц;

– ультразвуковое исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий на системе ультразвуковой диагностики TOSHIBA APLIO XG, модель SSA-790A (Япония), с использованием линейного датчика частотой от 10 до 14 МГц по стандартной методике;

– лабораторные исследования, выполненные унифицированными гематологическими, биохимическими и иммуноферментными методами, позволяющими оценить состояние органов-мишеней. В качестве критериев оценки отклонений лабораторных показателей использованы уровни лабораторных показателей обследованного контингента группы сравнения.

По результатам клинического обследования предварительный диагноз «нейросенсорная тугоухость первой и второй степени» установлен у 13 работников группы наблюдения и у одного – из группы сравнения. Диагноз «эссенциальная [первичная] артери-

альная гипертензия» установлен у 14 работников из группы наблюдения и у трех – в группе сравнения. При этом у трех работников в группе наблюдения выявлены как нейросенсорная тугоухость, так и артериальная гипертензия.

Нейросенсорная тугоухость рассматривалась в данном примере как профессиональное заболевание. Эпидемиологическая оценка причинно-следственной связи артериальной гипертензии с условиями труда показала, что показатель относительного риска (RR) составил 5,17 (доверительные интервалы 1,52–17,52). Это позволяет отнести артериальную гипертензию к болезням, связанным с работой.

Дополнительная вероятность развития нейросенсорной тугоухости у работников группы исследования составила 0,095; артериальной гипертензии – 0,062. Уровень профессионального риска, обусловленного нейросенсорной тугоухостью, при тяжести 0,32 составил  $3,1 \cdot 10^{-2}$  (высокий риск), артериальной гипертензией при тяжести 0,25 –  $1,6 \cdot 10^{-2}$  (средний риск). Профессиональный риск, обусловленный сочетанием нейросенсорной тугоухости и артериальной гипертензии, при тяжести 0,49 составил  $0,004\text{--}4 \cdot 10^{-3}$  (умеренный риск).

Определение функции принадлежности трапецевидного нечеткого числа для всех уровней профессионального риска показало, что во всех случаях она равна единице, и уточненные его уровни соответствуют определенным по результатам эпидемиологических исследований.

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Топилин А.В. Трудовой потенциал России: демографические и социально-экономические проблемы формирования и использования // Вестник Российской академии наук. – 2019. – Т. 89, № 7. – С. 736–744.
2. Измеров Н.Ф. Оценка профессионального риска и управление им – основа профилактики в медицине труда // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 14–16.
3. Измеров Н.Ф., Симонова Н.И., Низяева И.В. Исследование и анализ профиля профессионального риска // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 60–61.
4. Жеглова А.В. Персонифицированный профессиональный риск и трудовое долголетие // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 627.
5. Симонова Н.И. Оценка индивидуального профессионального риска // Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. – 2015. – № 3. – С. 15–22.
6. Определение и оценка группового избыточного (атрибутивного) риска потерь слуха от шума / Л.В. Прокопенко, Н.Н. Курьеров, А.В. Лагутина, Е.С. Почтарёва // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 4. – С. 212–218.
7. Чеботарёв А.Г., Гибадулина И.Ю. Профессиональные риски, патология органов дыхания горнорабочих, обслуживающих самоходные машины с дизельным приводом // Горная промышленность. – 2016. – Т. 126, № 2. – С. 75.
8. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Каримова Л.К. Профессиональный риск для здоровья работников химической промышленности // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – № 5–6. – С. 124–128.
9. Мещакова Н.М., Рукавишников В.С. Профессиональный риск ущерба здоровью у работников современного производства сульфатной целлюлозы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – Т. 79, № 3–2. – С. 123–128.
10. Сетко Н.П., Булычева Е.В. Современные аспекты оценки профессиональных факторов риска и здоровья рабочих предприятий нефтехимической промышленности (обзор) // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – Т. 5, № 3 (19). – С. 4–9.
11. Климова И.В. Применение методов нечеткого моделирования для решения задач техноферной безопасности // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). – 2019. – № S7. – С. 87–98.

12. Заде Л. Понятие лингвистической переменной и его применение к принятию приближенных решений. – М.: Мир, 1976. – 166 с.
13. Fuzzy logic based risk assessment system giving individualized advice for metabolic syndrome and fatal cardiovascular diseases / H. Korkmaz, E. Canayaz, S. Birtane, A. Altıkardeş // Technol Health Care. – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 59–66. DOI: 10.3233/THC-199007
14. Fuzzy decision support systems to diagnose musculoskeletal disorders: A systematic literature review / M. Farzandipour, E. Nabovati, S. Saeedi, E. Fakharian // Comput Methods Programs Biomed. – 2018. – № 163. – P. 101–109. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.06.002
15. Miranda G.H.B., Felipe J.C. Computer-aided diagnosis system based on fuzzy logic for breast cancer categorization // Computers in Biology and Medicine. – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 334–346. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2014.10.006
16. Alonso A.L., Rosas-Jaimes O.A., Suarez-Cuenca J.A. Fuzzy Logic Assisted Diagnosis for Atherogenesis Risk // IFAC Proceedings Volumes. – 2013. – Vol. 46, № 31. – P. 244–248.
17. Zimmerman H.-J. Fuzzy Set Theory and its Applications. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996. – 315 p.

*Методические подходы к оценке категорий профессионального риска, обусловленного различными видами нарушений здоровья работников, связанными с комплексом факторов рабочей среды и трудового процесса / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, В.Б. Алексеев, А.А. Савочкина, А.И. Савочкин, Е.В. Хрущева // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 23–30. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.03*

UDC 613.6.027  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.03.eng



Research article

## METHODICAL APPROACHES TO ASSESSING CATEGORIES OF OCCUPATIONAL RISK PREDETERMINED BY VARIOUS HEALTH DISORDERS AMONG WORKERS RELATED TO OCCUPATIONAL AND LABOR PROCESS FACTORS

**N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, P.Z. Shur<sup>1</sup>, V.B. Alekseev<sup>1</sup>, A.A. Savochkina<sup>2</sup>,  
A.I. Savochkin<sup>3</sup>, E.V. Khrushcheva<sup>1</sup>**

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

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

<sup>3</sup>National Research University «Higher School of economics», 20 Myasnitskaya Str., Moscow, 101000, Russian Federation

*If we want to assess occupational risks predetermined by various health disorders among workers related to occupational factors and labor process factors, we need to examine whether additional methods can be applied here; these methods should allow not only quantitative determination of occupational risk but also its adequate categorizing. A procedure for risk assessment based on fuzzy sets analysis can be considered and applied for the matter.*

© Zaitseva N.V., Shur P.Z., Alekseev V.B., Savochkina A.A., A.I. Savochkin, Khrushcheva E.V., 2020

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

**Pavel Z. Shur** – Doctor of Medical Sciences, Academic Secretary (e-mail: shur@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

**Vadim B. Alekseev** – Doctor of Medical Sciences, Director (e-mail: alekseev@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

**Anna A. Savochkina** – Senior lecturer at the Higher Mathematics Department (e-mail: aidas\_76@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-16-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2591-6632>).

**Andrei I. Savochkin** – Student (e-mail: savochkin.andrei2014@gmail.com; tel.: +7 (992) 237-16-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-2718>).

**Ekaterina V. Khrushcheva** – Senior researcher acting as a Head of the Laboratory for Risk Management Methods and Technologies (e-mail: zem@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2107-8993>).

*Suggested methodical approaches to occupational risk assessment based on this procedure involve step-by-step accomplishment of the following stages: determining fuzzy figures corresponding to preset occupational risk levels; preparing initial data (numeric characteristics of occupational risk) for calculations; probabilistic assessment whether a numeric characteristic of occupational risk belongs to fuzzy numbers; and estimated probability of belonging of occupational risk numeric characteristic. A basic instrument for implementing the procedure is determining a membership function for a trapezoid fuzzy number that estimates whether determined risk assessments belong to a specific risk category.*

*We suggested a scale for assessing occupational risk levels, starting from negligible ( $0-1 \cdot 10^{-4}$ ) to extremely high ( $3 \cdot 10^1-1$ ) and corresponding boundaries of trapezoid fuzzy interval (four figures that define a trapezoid number).*

*The procedure was tested in a situation when occupational diseases (sensorineural hearing loss), work-related diseases (arterial hypertension), and their combinations were revealed under exposure to noise equal to 85 dBA; the tests allowed establishing that membership functions were equal to 1 for all risk levels determined as per results obtained via epidemiologic research.*

**Key words:** occupational risk, risk categories, permissible risk, noise factor, labor process, occupational factors, fuzzy sets, trapezoid fuzzy number.

## References

1. Topilin A.V. Russia's labor potential: demographic and socio-economic problems of formation and utilization. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*, 2019, vol. 89, no. 7, pp. 736–744 (in Russian).
2. Izmerov N.F. Occupational assessment and management are the basis of prophylaxis in occupational medicine. *Gigiena i sanitariya*, 2006, no. 5, pp. 14–16 (in Russian).
3. Izmerov N.F., Simonova N.I., Nizyaeva I.V. Study and analysis of occupational risk profile. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2015, no. 9, pp. 60–61 (in Russian).
4. Zheglova A.V. Personalized occupational risk and longevity. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, vol. 59, no. 9, pp. 627 (in Russian).
5. Simonova N.I. Assessment of individual occupational risk. *Okhrana truda i tekhnika bezopasnosti na promyshlennykh predpriyatiyakh*, 2015, no. 3, pp. 15–22 (in Russian).
6. Prokopenko L.V., Kur'ev N.N., Lagutina A.V., Pochtareva E.S. Identification and assessment of the group redundant (attributive) risk of hearing loss from noise. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, vol. 59, no. 4, pp. 212–218 (in Russian).
7. Chebotarev A.G., Gibadulina I.Yu. Occupational risks, respiratory pathology of mine workers operating self-propelled vehicles with diesel engines. *Gornaya promyshlennost'*, 2016, no. 2 (126), pp. 75 (in Russian).
8. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Karimova L.K. Occupational risks for chemical workers' health. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2013, no. 5–6, pp. 124–128 (in Russian).
9. Meshchakova N.M., Rukavishnikov V.S. Occupational loss risk for the health state in employees of modern sulfate cellulose production. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2011, no. 3–2 (79), pp. 123–128 (in Russian).
10. Setko N.P., Bulycheva E.V. Modern aspects of estimation of professional risk and health factors of working enterprises of the petrochemical industry (review). *Orenburgskii meditsinskii vestnik*, 2017, vol. 5, no. 3 (19), pp. 4–9 (in Russian).
11. Klimova I.V. Application of methods of fuzzy modeling for solving problems of technosphere safety. *Gornyi informatsionno-analiticheskii byulleten' (nauchno-tekhnicheskii zhurnal)*, 2019, no. S7, pp. 87–98 (in Russian).
12. Zade L. Ponyatie lingvisticheskoi peremennoi i ego primenenie k prinyatiyu u priblizhennykh reshenii [Linguistic variable and its application in finding approximate solutions]. Moscow, Mir Publ., 1976, 166 p. (in Russian).
13. Korkmaz H., Canayaz E., Birtane S., Altıkardeş A. Fuzzy logic based risk assessment system giving individualized advice for metabolic syndrome and fatal cardiovascular diseases. *Technol Health Care*, 2019, vol. 27, no. 1, pp. 59–66. DOI: 10.3233/THC-199007
14. Farzandipour M., Nabovati E., Saeedi S., Fakharian E. Fuzzy decision support systems to diagnose musculoskeletal disorders: A systematic literature review. *Comput Methods Programs Biomed*, 2018, no. 163, pp. 101–109. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.06.002
15. Miranda G.H.B., Felipe J.C. Computer-aided diagnosis system based on fuzzy logic for breast cancer categorization. *Computers in Biology and Medicine*, 2015, vol. 64, no. 1, pp. 334–346. DOI: 10.1016/j.combiomed.2014.10.006
16. Alonso A.L., Rosas-Jaimes O.A., Suarez-Cuenca J.A. Fuzzy Logic Assisted Diagnosis for Atherogenesis Risk. *IFAC Proceedings Volumes*, 2013, vol. 46, no. 31, pp. 244–248.
17. Zimmermann H.-J. Fuzzy Set Theory and its Applications. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers Publ., 1996, 315 p.

*Zaitseva N.V., Shur P.Z., Alekseev V.B., Savochkina A.A., A.I. Savochkin, Khrushcheva E.V. Methodical approaches to assessing categories of occupational risk predetermined by various health disorders among workers related to occupational and labor process factors. Health Risk Analysis, 2020, no. 4, pp. 23–30. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.03.eng*

Получена: 10.09.2020

Принята: 08.12.2020

Опубликована: 30.12.2020



Научная статья

## О ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ» НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ОМСКА

А.С. Крига<sup>1</sup>, С.В. Никитин<sup>2</sup>, Е.Л. Овчинникова<sup>2,3</sup>, О.В. Плотникова<sup>3</sup>,  
А.С. Колчин<sup>3</sup>, М.Н. Черкашина<sup>2</sup>, И.Г. Винокурова<sup>2</sup>, М.А. Дунаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Омской области, Россия, 644001, г. Омск, ул. 10 лет Октября, 98

<sup>2</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области, Россия, 644116, г. Омск, ул. 27-я Северная, 42 А

<sup>3</sup>Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

*Подведены предварительные итоги первых двух лет реализации федерального проекта «Чистый воздух» на территории г. Омска. Рассматриваются вопросы реализации Комплексного плана мероприятий по снижению выбросов, приводится оценка санитарно-эпидемиологической ситуации, связанной с загрязнением воздуха населенных мест города, освещаются мероприятия по оптимизации лабораторной сети наблюдения за качеством атмосферного воздуха. На начальном этапе реализации федерального проекта важно получить максимально объективную информацию о рисках здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха.*

*Оценены промежуточные итоги реализации федерального проекта с учетом проведенного предварительного анализа состояния санитарно-эпидемиологического благополучия населения г. Омска, связанного с загрязнением атмосферного воздуха.*

*Объектом исследования послужили качество атмосферного воздуха г. Омска, потенциальные риски здоровью и показатели здоровья населения, ассоциированные с загрязнением атмосферного воздуха за период 2009–2019 гг.*

*Исследование проводилось в соответствии с методологией оценки риска здоровью при воздействии химических веществ (Р 2.1.10.1920-04). Использованы методы, подходы и алгоритмы, изложенные в нормативно-методических документах МР 2.1.6.0158-19, МР 2.1.6.0156-19, с применением геоинформационных технологий, статистических методов исследования.*

*В ходе исследования получено обоснование программы наблюдения за качеством атмосферного воздуха с учетом всех ведомственных систем наблюдения, пространственного распределения суммарного коэффициента опасности (S) на сельтебной территории г. Омска и предварительных данных сводных расчетов приземных концентраций загрязняющих веществ. Предложен перечень контрольных показателей и их оценка в целях обеспечения объективного и своевременного мониторинга выполнения Комплексного плана мероприятий по снижению выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух г. Омска. Дана оценка выполнения Комплексного плана по итогам реализации мероприятий в 2019 г.*

**Ключевые слова:** федеральный проект «Чистый воздух», загрязнение атмосферного воздуха, выбросы, приоритетные вещества, мониторинг, риск здоровью, здоровье населения.

© Крига А.С., Никитин С.В., Овчинникова Е.Л., Плотникова О.В., Колчин А.С., Черкашина М.Н., Винокурова И.Г., Дунаева М.А., 2020

**Крига Александр Сергеевич** – кандидат медицинских наук, руководитель (e-mail: rpn@55.rospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (3812) 32-60-32; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-6662>).

**Никитин Сергей Владимирович** – кандидат медицинских наук, главный врач (e-mail: fbuz55@mail.omsksanepid.ru; тел.: 8 (3812) 68-09-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8629-2264>).

**Овчинникова Елена Львовна** – кандидат медицинских наук, врач, доцент (e-mail: fbuz55@mail.omsksanepid.ru; тел.: 8 (3812) 68-09-77, 8 (913) 649-10-90; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-7617>).

**Плотникова Ольга Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой (e-mail: olga.plotnikova7@mail.ru; тел.: 8 (913) 974 31-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0696-3516>).

**Колчин Андрей Сергеевич** – кандидат медицинских наук, доцент (e-mail: kandsmed@yandex.ru; тел.: 8 (913) 679-90-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5149-1784>).

**Черкашина Марина Николаевна** – заведующий отделом организации и обеспечения деятельности (e-mail: fbuz55@mail.omsksanepid.ru; тел.: 8 (3812) 68-09-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9649-8784>).

**Винокурова Ирина Гавриловна** – заведующий отделением социально-гигиенического мониторинга (e-mail: fbuz55@mail.omsksanepid.ru; тел.: 8 (3812) 68-09-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9712-9673>).

**Дунаева Марина Анатольевна** – заведующий отделением компьютерных технологий и программного обеспечения (e-mail: fbuz55@mail.omsksanepid.ru; тел.: 8 (3812) 68-09-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9961-4480>).

Федеральный проект «Чистый воздух», как и все национальные проекты, начинает отчет реализации мероприятий с базового 2017 г. В соответствии с целями федерального проекта основная задача мониторинга – контроль снижения совокупного объема выбросов загрязняющих веществ к 2024 г. не менее чем на 20 % и увеличение доли граждан крупных промышленных центров, удовлетворенных качеством атмосферного воздуха, до 90 %.

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека является соисполнителем федерального проекта и в силу заявленной миссии и целей деятельности не может ограничиваться только снижением объемов выбросов и ставит задачи по улучшению состояния популяционного здоровья населения, ассоциированного с качеством атмосферного воздуха<sup>1</sup>. Сокращение валового выброса на заданную величину без учета рисков здоровью жителей далеко не всегда может привести к благоприятному качеству атмосферного воздуха и, следовательно, существенно улучшить условия жизни населения [1, 2].

Несмотря на, казалось бы, длительный срок реализации проекта – пять лет, состояние здоровья населения как главный конечный результат таких мероприятий имеет значительную инерцию. Недавно изданный указ Президента Российской Федерации от 21 июля 2020 г. № 474 о национальных целях развития государства определил новые контрольные «цифры», которые необходимо достичь к 2030 г. Среди них – «снижение выбросов опасных загрязняющих веществ, оказывающих наибольшее негативное воздействие на окружающую среду и здоровье человека, в два раза»<sup>2</sup>. Новые цели в значительной степени должны интенсифицировать мероприятия по снижению выбросов, прежде всего, приоритетных загрязняющих веществ. Целесообразно уже сейчас, в рамках федерального проекта, закладывать в комплексные планы по снижению выбросов именно те технические и организационные мероприятия, которые смогут обеспечить столь масштабное снижение выбросов приоритетных веществ в будущем. В соответствии с Федеральным законом от 26 июля 2019 г. № 195-ФЗ о проведении эксперимента по квотированию выбросов, к приоритетным загрязняющим веществам относятся вещества, выбросы

которых влияют не только на превышение гигиенических нормативов, но и создают риски для здоровья человека<sup>3</sup>. Поэтому так важно на самых ранних этапах реализации федерального проекта выбрать направления действий, которые будут способствовать существенному снижению медико-демографических потерь.

**Цель исследования** – оценка предварительных итогов (2018–2019 гг.) реализации федерального проекта с учетом состояния санитарно-эпидемиологического благополучия населения г. Омска, связанного с загрязнением атмосферного воздуха.

**Материалы и методы.** Качество атмосферного воздуха г. Омска, потенциальные риски здоровью и показатели здоровья, ассоциированные с загрязнением воздуха населенных мест, оценивались за период 2009–2019 гг. В этих целях использовались данные из источников официальной статистики федеральных и региональных органов исполнительной власти (Росприроднадзор, Роспотребнадзор, Федеральная служба государственной статистики, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации).

Оценка риска здоровью населения проводилась в соответствии с методологией оценки риска здоровью при воздействии химических веществ (Р 2.1.10.1920-04)<sup>4</sup>. Для проведения анализа санитарно-эпидемиологической ситуации, характеризующей качество атмосферного воздуха и его влияние на здоровье населения, обоснования мероприятий по снижению выбросов и формирования актуализированной межведомственной мониторинговой лабораторной сети использовались методические подходы, методики и алгоритмы, предложенные научно-исследовательскими учреждениями Роспотребнадзора, в том числе в рамках методического обеспечения федерального проекта «Чистый воздух» (МР 2.1.6.0156-19 «Оценка качества атмосферного воздуха и анализ риска здоровью населения в целях принятия обоснованных управленческих решений в сфере обеспечения качества атмосферного воздуха и санитарно-эпидемиологического благополучия населения»; МР 2.1.6.0157-19 «Формирование программ наблюдения за качеством атмосферного

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

<sup>2</sup> О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года: Указ Президента РФ от 21.07.2020 № 474 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_357927/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_357927/) (дата обращения: 30.07.2020).

<sup>3</sup> О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха: Федеральный закон от 26.07.2019 № 195-ФЗ [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_329955/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_329955/) (дата обращения: 30.07.2020).

<sup>4</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 30.07.2020).

воздуха и количественная оценка экспозиции населения для задач социально-гигиенического мониторинга»).

В исследовании применялись геоинформационные технологии, статистические методы исследования.

**Результаты и их обсуждение.** К 2017 г., с правовой точки реализации федерального проекта, г. Омск занимал девятую позицию в ранжированном перечне городов и городских округов Российской Федерации, характеризующихся наибольшими значениями показателя «Выбросы в атмосферу загрязняющих веществ от стационарных источников»<sup>5</sup>.

Развитая, нарастающая объемы продукции нефтехимической промышленности, теплоэнергетические производства, работающие на угле, автотранспорт и автономные источники теплоснабжения совокупно формировали сверхнормативное загрязнение атмосферного воздуха города. Максимальные разовые концентрации превышали допустимые уровни по ароматическим углеводородам (в основном ксилол, толуол, фенол), формальдегиду, бензапирену, взвешенным веществам, диоксиду серы, оксиду азота, оксиду углерода. Вплоть до 2017 г. практически ежегодно регистрировались случаи значительного превышения ПДК<sub>мр</sub> более чем в 10 раз по формальдегиду, хлориду водорода.

Для атмосферного воздуха Омска характерно многолетнее превышение уровней референтных концентраций формальдегида (в 2,3 раза), меди (в 2,5 раза), марганца (в 1,4 раза) при хроническом ингаляционном воздействии. Превышения предельных среднегодовых и среднесуточных концентраций в 2017 г. регистрировались в отношении взвешенных веществ РМ<sub>2,5</sub> (в 1,3 раза), РМ<sub>10</sub> (в 1,4 раза), формальдегида (в 1,07 раза), бенз(а)пирена (в 1,9 раза).

Потенциальное и фактическое состояние здоровья населения города, ассоциированное с загрязнением атмосферного воздуха, на протяжении всего периода наблюдения характеризовалось повышенными уровнями канцерогенных и неканцерогенных рисков здоровью, повышенными уровнями показателей общей смертности и заболеваемости, а также неблагоприятной динамикой, особенно до 2015 г.

На протяжении последнего десятилетия индивидуальный канцерогенный риск превышал допустимый уровень, который в соответствии с классификацией уровней риска<sup>6</sup> оценивался как «настораживающий», и в 2017 г. составлял  $2,45 \cdot 10^{-4}$ .

К приоритетным риск-образующим канцерогенам относятся формальдегид, бензол, сажа, бенз(а)пирен и некоторые металлы: хром, никель, кадмий, свинец.

Риск здоровью населения г. Омска, связанный с неканцерогенными эффектами загрязняющих веществ, также был выше допустимого уровня на протяжении многолетнего периода наблюдений, и к 2017 г. индекс неканцерогенной опасности для органов дыхания составлял 9,8 (высокий уровень).

Риск развития неканцерогенных эффектов в отношении органов дыхания в наибольшей степени зависит от объемов выбросов загрязняющих веществ в атмосферу. На величину риска оказывают влияние среднесуточные (среднегодовые) концентрации большинства загрязняющих веществ: формальдегида (средне многолетний коэффициент опасности 2,7), взвешенных веществ, сажи, хлористого водорода, металлов (меди, марганца, хрома, кадмия, никеля, цинка), оксида азота, диоксида азота, оксида углерода, аммиака и других.

Данные многочисленных научных исследований подтверждают влияние указанных веществ на развитие заболеваний органов дыхания различной тяжести [3–8].

Среднегодовые индексы опасности развития неканцерогенных эффектов в отношении системного воздействия на организм человека, а также иммунной системы долгое время находились в диапазоне «настораживающий уровень», и только к 2017 г. снизились до уровня «допустимый риск».

Установлено, что во всех 12 городах, реализующих федеральный проект, риски для здоровья были на неприемлемых уровнях, с преимущественной направленностью действия на органы дыхания, систему крови, процессы развития, иммунную систему, сердечно-сосудистую систему, ЦНС и репродуктивную систему<sup>7</sup>.

Расчитанные риски здоровью населения коррелируют с данными о фактическом состоянии здоровья. По данным научных исследований на территориях с развитой нефтеперерабатывающей промышленностью заболеваемость детского населения в 1,7 раза превышает среднероссийский показатель, прослеживается тенденция к увеличению распространенности у детей патологии органов дыхания в 1,4 раза, заболеваний желудочно-кишечного тракта – в 1,2 раза, болезней кожи и подкожной клетчатки – в 1,7 раза [9].

<sup>5</sup> О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2019. – 844 с.

<sup>6</sup> Уровни риска здесь и далее оценивались в соответствии с классификацией, предложенной методическими рекомендациями: МР 2.1.6.0156-19. Оценка качества атмосферного воздуха и анализ риска здоровью населения в целях принятия обоснованных управленческих решений в сфере обеспечения качества атмосферного воздуха и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: методические рекомендации. – М., 2019.

<sup>7</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

В результате сравнительного анализа средних многолетних показателей здоровья населения в Омском регионе, Российской Федерации и Сибирском федеральном округе (СФО) определены приоритетные показатели здоровья, достоверно превышающие среднероссийские данные и, что особенно важно, средние показатели по СФО, так как в последнем случае отмечаются наиболее сходные климатические и социально-экономические условия. Так, в 2017 г. в качестве основных приоритетных показателей здоровья выделены: смертность от всех причин (1292,0 на 100 тысяч населения), в том числе по причине болезней органов дыхания (57,7 на 100 тысяч), злокачественных новообразований (490,6 на 100 тысяч), младенческая смертность (6,9 на 1000 родившихся живыми) и перинатальная смертность (8,01 на 1000 родившихся живыми и мертвыми), смертность лиц в трудоспособном возрасте.

Согласно документам Всемирной организации здравоохранения, существуют неопровержимые свидетельства наличия связи между загрязнением воздуха и смертностью младенцев. Кроме того, воздействие загрязненного воздуха на детей в раннем периоде жизни с большей вероятностью приводит к неблагоприятному исходу по мере их роста и во взрослой жизни [3].

Общая впервые выявленная заболеваемость населения Омской области в период 2009–2015 гг. превышала среднероссийские показатели и средние показатели по Сибирскому федеральному округу и имела тенденцию к росту. После 2015 г. уровни заболеваемости впервые начали снижаться. Перечень приоритетных заболеваний в 2017 г. был представлен болезнями крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм (5,8 на 1000 населения), системы кровообращения (43,3), органов пищеварения (90,7), кожи и подкожной клетчатки (42,5), болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ (26,7) и врожденными аномалиями (2,6). Наиболее выраженное превышение региональных показателей над среднероссийскими было характерно для эндокринных заболеваний (90,7 %), болезней системы кровообращения (34,9 %), врожденных аномалий (30,0 %), болезней органов пищеварения (166,8 %).

На наш взгляд, высокий уровень именно этих показателей здоровья не случаен. Доказано, что проживание в зонах с высокой антропогенной нагрузкой увеличивает риск развития гастроэнтерологической патологии на 78 % [9].

Надо отметить, что болезни органов дыхания на протяжении всего наблюдаемого периода не вхо-

дили в перечень приоритетных заболеваний (в отличие от смертности по причине болезней органов дыхания), но уровень заболеваемости взрослых к 2017 г. постепенно увеличивался, в том числе заболеваемость хроническими бронхитами. Также наблюдалось постепенное увеличение заболеваемости астмой во всех возрастных группах, а среди подростков и взрослых – показатель заболеваемости астмой, астматическим статусом в 2017 г. оказался самым высоким за все время наблюдений (142,3 и 130,7 на 100 тысяч населения соответственно).

В числе приоритетных заболеваний у детей первого года жизни – заболевания крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (139,2 на 1000 детей до года жизни), в том числе анемии (130,4), и отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (331,3).

Сравнительный анализ многолетних уровней заболеваемости населения г. Омска и сельских районов Омской области свидетельствует о значительном превышении показателей заболеваемости городских жителей над сельскими. Например, средний многолетний уровень общей впервые выявленной заболеваемости у детей в возрасте от рождения до 14 лет, проживающих на территории города, выше, чем у сельских сверстников, в 1,8 раза; новообразований – в 4,3 раза; болезней органов дыхания – в 1,9 раза, органов пищеварения в 2,8 раза, болезней кожи, подкожной клетчатки – в 2,2 раза.

Среднемноголетний уровень заболеваемости городских младенцев также значительно выше, чем у сельских жителей в возрасте до одного года: общий уровень заболеваемости – в 1,6 раза; заболевания органов пищеварения – в 2,3 раза; заболевания органов дыхания – в 1,9 раза; отдельные состояния, возникающие в перинатальный период, – в 1,8 раза; врожденные аномалии – в 3,5 раза.

По данным научных исследований к основным показателям здоровья, которые ассоциируются с загрязнением атмосферного воздуха, относятся смертность и заболеваемость болезнями органов дыхания, пищеварения, системы кровообращения, злокачественных новообразований; заболеваемость крови и кроветворных органов, эндокринной системы, новообразований [2, 6, 9–12].

Проведены расчеты дополнительных случаев смерти и заболеваний в течение 2017 г. от воздействия повышенных уровней среднегодовых и среднесуточных концентраций взвешенных веществ ( $PM_{2,5}$ ,  $PM_{10}$ ), зарегистрированных на некоторых постах<sup>8</sup>. Отечественные и многие зарубежные авторы указывают на взвешенные вещества ( $PM_{2,5}$ ,  $PM_{10}$ ) как на

<sup>8</sup> Расчеты проводились в соответствии с МР 2.1.6.0156-19. Оценка качества атмосферного воздуха и анализ риска здоровью населения в целях принятия обоснованных управленческих решений в сфере обеспечения качества атмосферного воздуха и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: методические рекомендации. – М., 2019.

важный индикатор загрязненного атмосферного воздуха и его влияние на здоровье человека [4, 5, 8, 13–17].

В результате прироста среднегодовой концентрации  $PM_{2.5}$  на  $0,0083 \text{ мг/м}^3$  у жителей г. Омска появился риск формирования девяти дополнительных случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний к фоновому количеству (453,9 на 100 тысяч); 40 дополнительных случаев смерти от всех естественных причин для лиц в возрасте старше 30 лет к фоновому количеству (957,3 на 100 тысяч).

Прирост среднегодовой концентрации  $PM_{10}$  на  $0,0155 \text{ мг/м}^3$  формирует для жителей г. Омска вероятность семи дополнительных случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний; 47 дополнительных случаев заболеваний хроническим бронхитом среди взрослых к фоновому (248,0 на 100 тысяч).

В соответствии с задачами федерального проекта в г. Омске сформирован Комплексный план мероприятий по снижению выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух на период до 2024 г.

В Комплексном плане учтены природоохранные мероприятия предприятий, оказывающих наиболее неблагоприятное воздействие на здоровье населения г. Омска и формирующих недопустимые риски. Это предприятия нефтехимической промышленности и предприятия теплоэнергетики. В отношении всех промышленных объектов, загрязняющих атмосферный воздух, была проведена идентификация опасности и получены суммарные нормированные коэффициенты опасности для каждого предприятия. Ранжирование по данному коэффициенту позволило выделить 35 приоритетных предприятий, из них – семь ведущих предприятий с большим отрывом от остальных объектов по степени влияния на здоровье населения (структурные подразделения ТГК-11 ТЭЦ-5, ТЭЦ-4, АО «Газпромнефть – Омский НПЗ», АО «Омский каучук», ООО «Омсктехуглерод» и др.).

В соответствии с мероприятиями Комплексного плана предполагается снижение совокупного выброса загрязняющих веществ по сравнению с базовым 2017 г. на 22,8 %, что составляет 56,212 тысячи т. Причем снижение выбросов в большей степени предусмотрено от стационарных источников (33,7 тысячи т), остальное количество – 22,56 тысячи т приходится на транспорт. Таким образом, выбросы от стационарных источников должны снизиться с 163,7 тысячи т в 2017 г. до 130,0 тысячи т в 2024 г., от передвижных источников – с 87,1 до 64,5 тысячи т в основном за счет строительства автомобильных газонаполнительных компрессорных станций и использования природного газа в качестве моторного топлива.

Исследованы данные по выбросам предприятий (368 объектов) по 341 веществу за 2017–2018 гг. – проведена идентификация опасности веществ. В результате актуализирован перечень приоритетных веществ, в том числе не измеряемых на постах мониторинговой сети.

В процессе формирования перечня приоритетных веществ учитывались, в первую очередь, индексы сравнительной канцерогенной и неканцерогенной опасности, плотность селитребной застройки, наличие жалоб на загрязнение атмосферного воздуха и их территориальное распределение; наличие превышений гигиенических нормативов, динамика среднегодовых концентраций, степень вклада в величину канцерогенного и неканцерогенного риска. Кроме того, принимались во внимание рекомендации научного сообщества по перечню приоритетных загрязнителей для мегаполисов [3, 18].

По итогам исследования в перечень приоритетных загрязнителей, в отношении которых предлагается проводить систематические гигиенические оценки, оценку риска здоровью населения, вошли вещества: диоксид серы, диоксид азота, сероводород, оксид углерода, бензол, углерод (сажа), диметилбензол (ксилол), гидроксibenзол (фенол), аммиак, метилбензол (толуол), этилбензол, 3,4-бензпирен, формальдегид, хром (шестивалентный), оксид никеля (в пересчете на никель), взвешенные вещества  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ .

Исследования, проведенные в г. Чите, указывают на сходный перечень приоритетных загрязняющих веществ. При этом в г. Омске максимальные сравнительные канцерогенные и неканцерогенные индексы на порядок ниже, чем в Чите. В обоих городах значительные объемы выбросов загрязняющих веществ связаны с использованием предприятиями теплоэнергетики, частным сектором угля как топлива и климатическими особенностями регионов [19].

На влияние автономных источников на формирование сверхнормативных уровней загрязнения атмосферного воздуха указывают исследования, проведенные в г. Красноярске [20].

Для г. Омска определены загрязнители, по которым предполагается проводить наблюдение с целью выявления нарушений индикаторов риска обязательных требований в ходе мероприятий по контролю без взаимодействия с юридическими лицами: марганец, акролеин, метантиол (метилмеркаптан), керосин, 1,2-дихлорэтан, акрилонитрил, сероуглерод, хлорид водорода, тетрахлорметан, трихлорэтилен, медь, кадмий.

Среди приоритетных, но неконтролируемых веществ – акролеин и 1,3-бутадиен (дивинил). Вещества содержатся и в выбросах предприятий, и в выбросах автотранспорта. Так, по данным ведущих ученых, в области оценки риска на долю 1,3-бутадиена приходится 26 % от суммарного канцерогенного риска, формируемого выбросами от автотранспорта [18].

По данным недавно проведенных исследований в городах-участниках федерального проекта «Чистый воздух» риски для здоровья населения формируют в основном следующие контаминанты: углерод, бенз(а)пирен, бензол, диоксид серы, акри-

лонитрил, марганец, формальдегид, никеля оксид, взвешенные вещества, в том числе взвешенных частиц  $PM_{10}$  и  $PM_{2,5}$ , диоксида азота [21].

Установленный перечень приоритетных загрязняющих веществ должен стать основой реализации эксперимента по установлению квот, а также оценки результативности и эффективности (включая экономическую) реализации федерального проекта «Чистый воздух» на основе снижения риска для здоровья населения<sup>4</sup>.

Мероприятиями Комплексного плана установлено, что уменьшение выбросов приоритетных загрязнителей за период с 2019 по 2024 г. произойдет на 14,9 % (24220,8 т), в том числе канцерогенов на 24,9 т (на 3,3 %).

Например, объемы выбросов формальдегида планируется снизить на 52,8 % за счет мероприятий по ликвидации полигонов твердых коммунальных отходов на всей территории г. Омска и снижения выбросов от стационарных источников предприятий – производителей углеводородов; объемы выбросов хрома шестивалентного предполагается снизить на 12,8 % за счет установки дополнительного пылегазоулавливающего оборудования на крупных предприятиях химической промышленности; объемы бенз(а)пирена – на 10,0 % и углерода (сажи) – на 2,6 % за счет установки гибридных фильтров и модернизации технологического оборудования на теплогенерирующих предприятиях и предприятиях по производству автомобильных шин.

В то же время, учитывая новые цели по снижению выбросов от приоритетных веществ в два раза (т.е. на 50 %) до 2030 г., необходимо уже сейчас ставить задачи по снижению выбросов риск-образующих веществ не менее чем на 20–25 % до 2024 г.

Предприятиям г. Омска, имеющим наибольшие выбросы канцерогенов (54 предприятия), были направлены предложения о проведении мероприятий по снижению выбросов по конкретным веществам. Из них 15 предприятий – основных «вкладчиков» в канцерогенные риски – предоставили перечень мероприятий по снижению выбросов в отношении никеля, хрома, бензола, углерода (сажи), бенз(а)пирена, формальдегида, что позволило подготовить дополнительные изменения для внесения в Комплексный план.

Проведена совместно с природоохранными ведомствами оценка системы наблюдения за качеством атмосферного воздуха и ее адекватность реальной санитарно-гигиенической и экологической ситуации на территории г. Омска на основании пространственного распределения суммарного коэффициента опасности ( $S$ ) на селитебной территории г. Омска, учитывающего потенциальное воздей-

ствие приоритетных предприятий – источников выбросов на здоровье жителей города<sup>9</sup> (рисунок). Сформированы карты (слои) в геоинформационной системе (ArcView GIS 3.2). Использование географических информационных систем (ГИС) позволило повысить информативность данных и эффективность анализа [22].

Дополнительно были получены предварительные данные сводных расчетов приземных концентраций загрязняющих веществ на территории г. Омска, учитывающие суммарные выбросы загрязняющих веществ от передвижных источников (автотранспорта) и автономных источников теплоснабжения<sup>10</sup>. Превышение среднесуточных (среднегодовых) концентраций было выявлено по бенз(а)пирену; превышение максимальных разовых концентраций установлено в отношении 13 загрязняющих веществ, среди которых есть установленные ранее приоритетные вещества – диметилбензол, гидроксibenзол, диоксид азота, диоксид серы, и некоторые новые вещества – дигидропероксид, дигидросульфид, полиэтиленполиамин. Превышения референтных концентраций на отдельных постах (№ 2, 27 (центр города)) регистрировались по диоксиду серы (превышение до 35 %) и бенз(а)пирену (до 32 %). По хрому расчетные среднегодовые концентрации превышали (в среднем в два раза) средние концентрации, полученные в результате натурных исследований, причем во всех реперных точках, совпадающих со стационарными постами лабораторного наблюдения.

Таким образом, были получены аргументы для предварительного обоснования программы наблюдения за качеством атмосферного воздуха с учетом всех ведомственных систем наблюдения.

В 2019 г. (до начала оптимизации) лабораторная сеть наблюдений за качеством атмосферного воздуха в г. Омске была представлена десятью стационарными постами (шесть постов Гидромета и четыре поста Министерства природных ресурсов и экологии Омской области), из общего числа которых только на двух постах была реализована полная программа наблюдений. На постах Гидромета исследовались 25 веществ, на постах Министерства природы и экологии – 22. Управлением Роспотребнадзора и Центром гигиены и эпидемиологии в рамках государственного задания проводились ежемесячные отборы проб воздуха (лабораторные исследования с целью получения разовых концентраций) в зонах влияния основных промышленных узлов, что было недостаточно для проведения оценки риска здоровью населения. Данные сведения использовались только для ориентировочных гигиенических оценок.

<sup>9</sup> Исследование проводилось в соответствии с МР 2.1.6.0157-19. Формирование программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха и количественная оценка экспозиции населения для задач социально-гигиенического мониторинга. – М., 2019.

<sup>10</sup> Расчеты проводились АО «НИИ Атмосфера» в соответствии с государственным контрактом.



Обозначения на карте:

- Граница г. Омска
- Суммарный коэффициент опасности (S) (максимальное значение, первый уровень градации)
- Суммарный коэффициент опасности (S) (второй уровень градации)
- Суммарный коэффициент опасности (S) (третий уровень градации)

Прогнозируемая дислокация стационарных постов наблюдения за качеством атмосферного воздуха г. Омска, с номерами на 2024 год.

- Посты Министерства природных ресурсов и экологии Омской области
- Посты Гидрометцентра России
- Посты Роспотребнадзора

Рис. Пространственное распределение суммарного коэффициента сравнительной опасности (S) на территории г. Омска, учитывающее потенциальное воздействие промышленных предприятий на селитебную зону города, и прогнозируемая дислокация стационарных постов наблюдения за качеством атмосферного воздуха до 2024 г.

К недостаткам существующей наблюдательной сети, несмотря на минимальное достаточное количество стационарных постов (10 постов на город-миллионник), относятся:

- несоответствие дислокации постов интенсивности пространственного распределения суммарного коэффициента опасности загрязняющих веществ: не охвачены наблюдением территории некоторых жилых микрорайонов, находящихся в зоне влияния предприятий нефтехимической промышленности на севере города;

- недостаточный охват населения мониторингом на стационарных постах: расстояние между постами превышало 5 км, охват населения мониторингом не более 65 %;

- программа наблюдений на постах не соответствовала гигиеническим задачам. Учитывая, что, с одной стороны, средние концентрации для ряда металлов, таких как кадмий, никель и хром, в основном не превышают предельные значения, а, с другой стороны, канцерогенный потенциал этих веществ крайне высок, и при идентификации опасности эти вещества занимают ведущие места в рейтинге приоритетных веществ, что нельзя игнорировать, следует изменить программу наблюдения, чтобы получить максимально объективную картину по величинам

потенциальных рисков. Так, источниками выбросов хрома в атмосферу на территории г. Омска являются 29 предприятий, рассредоточенных по всей территории города. В ранжированном перечне приоритетных веществ, полученном в результате проведения идентификации опасности, хром занимает 13-е место среди всех загрязняющих веществ, а среди канцерогенов – третье. При этом предварительные сводные расчеты приземных концентраций хрома показали более высокие значения среднегодовых концентраций, чем при натуральных исследованиях и во всех реперных точках. В рамках существующего экологического мониторинга отбор проб в отношении хрома и других металлов проводился только на двух постах из десяти по неполной программе исследования; осреднение разовых концентраций по этим веществам проводилось только раз в месяц (для предоставления в органы Роспотребнадзора). Также не исследовались по полной программе и не на всех постах такие приоритетные вещества, как бензол, ксилолы, толуол, этилбензол, сажа,  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ , металлы, что, несомненно, влияло на объективность работ по оценке риска здоровью;

- отсутствует обмен первичной информацией по результатам лабораторных исследований постов между Управлением Роспотребнадзора, Министерст-

вом природных ресурсов и экологии Омской области и Гидрометом.

Ряд исследователей (В.Н. Ракитский, С.Л. Авалиани, С.М. Новиков, Т.А. Шашина) отмечают, что недостатком существующей в настоящее время системы мониторинга качества среды обитания является плохая совместимость с требованиями, выдвигаемыми системами принятия решений на основе анализа риска здоровью, так как действующие системы контроля не всегда направлены на определение реальных количественных характеристик экспозиции населения и оценку связанных с этим последствий для состояния здоровья [23].

В результате проведенных исследований значительно оптимизирована межведомственная программа мониторинга качества атмосферного воздуха, которая к 2024 г. будет представлена 19 стационарными постами: четыре поста Роспотребнадзора, исследование 18 веществ по полной программе; девять постов Гидромета, исследование 27 веществ по полной схеме; шесть постов Минприроды, исследование 22 веществ (пять по полной программе, один по неполной программе). Подтверждена дислокация большинства существующих постов. Обосновано введение дополнительных постов в жилых микрорайонах, находящихся в зонах влияния приоритетных предприятий, в основном в северо-западной (нефтехимическое производство) и юго-восточной части города (крупные теплогенерирующие производства, работающие на угле), на основании пространственного распределения суммарного коэффициента ( $S$ ).

С учетом предварительных данных сводных расчетов о превышении предельных среднесуточных и референтных концентраций диоксида серы и бенз(а)пирена в центральной части города, в зонах влияния основных магистралей улично-дорожной сети и автономных источников теплоснабжения установлены дополнительные посты Роспотребнадзора № 2 и № 4. При обосновании размещения дополнительных постов также учитывались плотность жилой застройки, исключение дублирования постов Гидромета и Министерства природы и экологии Омской области. При такой системе наблюдения охват населения мониторингом на постах составит 98,3 %.

Таким образом, проведенная оптимизация лабораторной сети наблюдений за качеством атмосферного воздуха позволит получить более объективную информацию о качестве атмосферного воздуха, выявить и оценить потенциальные риски здоровью, в том числе от выбросов конкретных промышленных предприятий, провести целенаправленные «адресные» и эффективные мероприятия по снижению рисков для здоровья.

Одна из задач исследования – оценить итоги реализации Комплексного плана и определить перечень мониторируемых показателей.

Подробный анализ имеющихся многолетних данных мониторинга качества окружающей среды, подкрепляемых результатами, полученными с по-

мощью моделирования и / или исследований по оценке риска здоровью, является необходимой предпосылкой для установления разумных целевых показателей. В соответствии с рекомендациями ведущих ученых-гигиенистов перечень мониторируемых показателей должен отражать достаточность и эффективность мероприятий проекта «Чистый воздух» по критериям здоровья населения [23, 24].

Б.А. Ревич, Т.Л. Харькова, Е.А. Кваша предлагают в городах проекта «Чистый воздух» оценивать состояние здоровья населения на основании такого наиболее точного и верифицированного индикатора, как смертность. Этот показатель может быть использован при оценке воздействия загрязненного атмосферного воздуха на здоровье наряду с оценкой распространенности бронхиальной астмы, врожденных пороков среди детей [25].

Оперируя понятиями только валового выброса, невозможно идентифицировать наиболее опасные вещества и источники их поступления в атмосферный воздух. В качестве мониторируемых показателей федерального проекта должны присутствовать концентрации загрязняющих веществ, иначе невозможно будет оценить эффективность проекта [1].

На наш взгляд, перечень мониторируемых (контрольных) показателей должен включать:

а) показатели качества атмосферного воздуха (объемы совокупных выбросов по каждому веществу; среднегодовые, среднесуточные и максимальные разовые концентрации приоритетных веществ);

б) показатели индивидуального пожизненного канцерогенного риска и рисков развития неканцерогенных эффектов по критическим органам (системам) и отдельным веществам; доля каждого вещества в структуре потенциальных рисков;

в) показатели смертности и заболеваемости, ассоциированные с воздействием загрязненного атмосферного воздуха (с учетом региональных особенностей и специфических загрязнителей), а также скорость снижения этих показателей по сравнению со средними показателями по Российской Федерации;

г) величины дополнительных неблагоприятных исходов (случаев смертей и заболеваний) в связи со сверхнормативным воздействием загрязняющих веществ;

д) экономические показатели, оценивающие медико-демографические потери в денежном выражении;

е) количество жалоб и результаты социальных опросов населения, указывающие на удовлетворенность качеством атмосферного воздуха.

Контроль выполнения показателей должен оцениваться по уровню достижения целевых значений, рассчитанных для каждого мониторируемого показателя. В качестве целевых используются гигиенические нормативы и допустимые / минимальные значения потенциальных рисков в соответствии с принятыми классификациями.

Предлагается также использовать для оценки уровней риска понятие «приемлемый уровень риска». Максимальное возможное значение приемлемого уровня риска для здоровья населения устанавливается с учетом современного состояния технических, технологических, экономических и социальных возможностей обеспечения безопасных и / или безвредных условий для человека. Приемлемый уровень риска для здоровья может и должен устанавливаться федеральным органом, осуществляющим государственный санитарно-эпидемиологический надзор непосредственно, либо правительством Российской Федерации по его представлению [26, 27].

Для показателей смертности и заболеваемости можно ориентироваться на средние уровни по Российской Федерации; если есть эпидемиологические модели «загрязняющее атмосферный воздух вещество – нозологическая форма (группа заболеваний, класс болезней)» – возможно получение целевых показателей, отражающих значение показателей смертности и заболеваемости при среднегодовых концентрациях загрязняющих веществ, не превышающих референтные уровни. Для ряда показателей здоровья, таких как младенческая смертность, смертность по причине заболеваний системы кровообращения, новообразований, смертность в трудоспособном возрасте, имеет смысл применить значение целевых показателей не ниже предусмотренных Национальным проектом «Здравоохранение»<sup>11</sup>.

Омскими учеными в ходе научных исследований по формированию здоровья населения г. Омска установлены наиболее чувствительные группы к воздействию загрязненного атмосферного воздуха: беременные и новорожденные; дети в возрасте до года, дети в возрасте до 14 лет. К приоритетным показателям здоровья отнесены общие и частные коэффициенты онкологической заболеваемости, показатели, отражающие состояние здоровья беременных и новорожденных, распространенность заболеваний органов дыхания и пищеварения<sup>12</sup>.

Целевым значением для дополнительных неблагоприятных исходов должно быть отсутствие дополнительных случаев смерти, заболеваний, госпитализаций, связанных со сверхнормативным воздействием загрязнителей.

Структура контрольных показателей, на наш взгляд, должна включать не только данные в целом по городу, но и по микротерриториям города, ранжированным по степени влияния загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровья экспонируемого населения.

В таблице представлен фрагмент отчета по контрольным показателям реализации мероприятий Комплексного плана<sup>13</sup> по снижению выбросов и социально значимым последствиям и их оценка в динамике за период 2017–2019 гг.

Подведены предварительные итоги выполнения контрольных показателей за 2019 г. – первый год реализации природоохранных мероприятий в соответствии с Комплексным планом.

В 2019 г. не регистрировались превышения гигиенических нормативов по среднегодовым концентрациям ни по одному из загрязняющих веществ; превышение максимальных разовых концентраций наблюдалось по взвешенным веществам (2,0 ПДК), оксиду углерода (1,7 ПДК), диоксиду азота (1,4 ПДК), оксиду азота (4,2 ПДК), сероводороду (2,5 ПДК), фенолу (1,7 ПДК), хлориду водорода (8,8 ПДК), аммиаку (1,3 ПДК), формальдегиду (6,3 ПДК), этилбензолу (6,5 ПДК), бенз(а)пирену (3,6 ПДК). Также в 2019 г. был зарегистрирован рост значений среднегодовых концентраций по веществам, которые в значительной степени определяют риски здоровью населения: бензол, формальдегид, хром, медь, никель. Кроме того, снизились среднегодовые концентрации таких вредных для здоровья веществ, как бенз(а)пирен, сажа, взвешенные вещества, диоксид азота. Вклад этих веществ в канцерогенные и неканцерогенные риски существенно снизился, но это оказалось недостаточным не только для снижения рисков, но и для предотвращения их роста.

Структура канцерогенного риска по веществам изменилась в сторону увеличения влияния хрома и снижения доли формальдегида, бензола, сажи, хотя совокупный удельный вес последних трех загрязнителей продолжает оставаться высоким (44,3 %).

Смертность от всех причин в последующие два года (2018–2019 гг.) снизилась на 2,5 % и вышла из списка приоритетных показателей, значения которых превышают средние данные по России и Сибири. В то же время среди жителей г. Омска по сравнению с 2017 г. увеличилась смертность от болезней органов дыхания на 4,7 %. Младенческая смертность снизилась на 12,3 %, но целевого значения пока не достигла.

Впервые выявленная заболеваемость в течение 2018–2019 гг. по большинству классов болезней снизилась; вышли из перечня приоритетных заболеваний эндокринные заболевания и заболевания кожи, подкожной клетчатки. У детей и подростков значительно улучшились показатели заболеваемости крови и кроветворных органов, в том числе

<sup>11</sup> Паспорт национального проекта «Здравоохранение» / утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол № 16 от 24 декабря 2018 г.) [Электронный ресурс] // Гарант. – URL: <https://base.garant.ru/72185920/> (дата обращения: 14.07.2020).

<sup>12</sup> Ширинский В.А. Гигиеническая оценка формирования здоровья населения крупного административно-хозяйственного центра в условиях социально-экономического кризиса: автореф. дис...канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 52 с.

<sup>13</sup> Информация о реализации регионального проекта «Чистый воздух». Правительство Омской области [Электронный ресурс]. – URL: <https://data.gov.ru/opendata/7703381225-transport> (дата обращения: 14.07.2020).

Примерная структура контрольных показателей реализации мероприятий Комплексного плана по снижению выбросов и их оценка в динамике за период 2017–2019 гг., г. Омск (фрагмент отчета)

| Группа показателей /<br>Мониторюемый<br>показатель*   | Среднеголетний<br>показатель<br>(2009–2017 гг.) | Показатель по годам  |                      |  |  | Оценка<br>достижения целе-<br>вых показателей     |
|---|---|----------------------|----------------------|--|--|---|
|   |   | 2017                 | 2018                 | 2019   |  |   |
|   |   | Факт                 | Факт                 | Факт   | Целевой<br>показатель                            |   |
| <i>Объем выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от стационарных источников (тонны в год)</i>                |   |                      |                      |  |  |   |
| Всего, в том числе:   | 181 070   | 163 700              | 186 500              | 161 390**<br>(Снижение<br>на 2310 т, 1,4 %)      | 159 800<br>(Снижение<br>на 3928 т, на 2,4 %)     | Целевой показатель<br>не достигнут                |
| формальдегид  | 12,5  | 10,52                | 10,45                | Данные будут<br>предоставлены<br>в 4 кв. 2020 г. | Снижение<br>на 8,8 % (9,6 т)                     |   |
| <i>Превышение гигиенических нормативов (ПДК)</i>  |   |                      |                      |  |  |   |
| Доля проб с превы-<br>шением ПДК <sub>кр</sub>  | 0,73 %  | 0,40 %               | 0,40 %               | 0,49 %   | 0,0 %  | Целевой показатель<br>не достигнут; рост          |
| <i>Среднегодовая концентрация загрязняющих веществ по данным экологического и социально-гигиенического мониторингов</i> |   |                      |                      |  |  |   |
| Бензол  | 0,006   | 0,005                | 0,006                | 0,007  | < 0,03   | Целевой показатель<br>достигнут; рост             |
| Бенз(а)пирен  | $8,3 \cdot 10^{-7}$                             | $8,0 \cdot 10^{-7}$  | $8,8 \cdot 10^{-7}$  | $7,8 \cdot 10^{-7}$                              | $< 1,0 \cdot 10^{-6}$                            | Целевой показатель<br>достигнут; сниже-<br>ние    |
| Формальдегид  | 0,0087  | 0,007                | 0,0093               | 0,0095   | < 0,003  | Целевой показатель<br>не достигнут; рост          |
| <i>Индивидуальный пожизненный канцерогенный риск</i>  |   |                      |                      |  |  |   |
| Для всего населения   | $5,16 \cdot 10^{-4}$                            | $2,45 \cdot 10^{-4}$ | $4,58 \cdot 10^{-4}$ | $4,69 \cdot 10^{-4}$                             | $< 1,0 \cdot 10^{-4}$<br>(допустимый<br>уровень) | Целевой показатель<br>не достигнут; рост          |
| <i>Индекс опасности развития неканцерогенных эффектов для группы веществ с однонаправленным действием</i>               |   |                      |                      |  |  |   |
| Органы дыхания  | 11,5  | 9,82                 | 10,69                | 11,39  | $\leq 3,0$ (допустимый<br>уровень)               | Целевой показатель<br>не достигнут; рост          |
| Иммунная система  | 4,2   | 2,82                 | 4,20                 | 5,05   | $\leq 3,0$ (допустимый<br>уровень)               | Целевой показатель<br>не достигнут; рост          |
| <i>Коэффициент опасности развития неканцерогенных эффектов для отдельных веществ</i>                                    |   |                      |                      |  |  |   |
| Формальдегид  | 2,7   | 2,4                  | 3,1                  | 3,2  | $\leq 1,0$ (допустимый<br>уровень)               | Целевой показатель<br>не достигнут; рост          |
| Марганец  | 1,4   | 1,4                  | 1,2                  | 1,0  | $\leq 1,0$ (допустимый<br>уровень)               | Целевой показатель<br>достигнут; сниже-<br>ние    |
| <i>Смертность населения г. Омска</i>  |   |                      |                      |  |  |   |
| Смертность от бо-<br>лезней органов ды-<br>хания на 100 тысяч<br>населения  | 49,0  | 38,0                 | 36,0                 | 39,8   | Средние данные<br>по РФ 49,1                     | Целевой показатель<br>достигнут; рост             |
| Младенческая<br>смертность  | 5,1   | 5,7                  | 5,58                 | 5,0  | 4,5  | Целевой показатель<br>не достигнут; сни-<br>жение |
| <i>Первичная заболеваемость населения (на 100 тысяч человек соотв. возраста) г. Омска</i>                               |   |                      |                      |  |  |   |
| Заболеваемость<br>детей в возрасте до<br>14 лет астмой, астма-<br>тическим статусом                                     | 143,46  | 134,4                | 98,2                 | 205,3  | Средние данные<br>по РФ**                        | Резкий рост                                       |
| <i>Дополнительные неблагоприятные исходы для населения под воздействием отдельных загрязняющих веществ</i>              |   |                      |                      |  |  |   |
| Количество случаев<br>смерти от сердечно-<br>сосудистых заболе-<br>ваний при воздейст-<br>вии РМ <sub>2,5</sub>         | –   | 9                    | 0                    | 0  | 0  | Целевой показатель<br>достигнут; сниже-<br>ние    |

## Примечание:

\* – перечень показателей представлен выборочно для наглядности и не является полным;

\*\* – предварительные данные, уточнение в четвертом квартале 2020 г.

анемии. Показатели заболеваемости органов пищеварения, кровообращения, нервной системы, врожденных аномалий продолжали оставаться в числе приоритетных. Кроме того, в 2019 г. у детей до 14 лет и взрослых 18 лет и старше сохранилась тенденция к увеличению заболеваемости астмой, астматическим статусом. Продолжился рост заболеваемости детей первого года жизни, в том числе болезнями органов дыхания, пищеварения, врожденными аномалиями.

**Выводы.** На начальном этапе реализации федерального проекта важно получить максимально объективную информацию о рисках здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха, в том числе по микротерриториям, за счет формирования адекватной гигиеническим задачам лабораторной сети наблюдения за качеством атмосферного воздуха, сводных расчетов приземных концентраций, основанных на объективных отчетных данных об источниках загрязнения.

Первый год реализации природоохранных мероприятий в соответствии с Комплексным планом (2019 г.) не показал «прорывного» улучшения качества атмосферного воздуха. Несмотря на снижение среднегодовых концентраций целого ряда загрязняющих веществ, многие показатели не достигли целевых значений. Понятно, что и социально значимый эффект в виде улучшения показателей популяционного здоровья можно получить только при значительном и длительном снижении уровня загрязненности воздуха населенных мест. О недостаточной эффективности снижения выбросов с позиции их влияния на показатели здоровья указы-

вают некоторые исследователи, рассматривающие первые результаты частично реализованных мероприятий в городах проекта «Чистый воздух» [1].

Учитывая новые цели по масштабному снижению выбросов приоритетных загрязняющих веществ в два раза до 2030 г. (что может действительно улучшить состояние популяционного здоровья населения), необходимо уже в текущем 2020 г. включить в Комплексный план корректирующие организационные и технические мероприятия, способные обеспечить существенное снижение объемов выбросов риск-образующих веществ к 2024 г. не менее чем на 20–25 % от уровня 2017 г. Потребуется работа по усилению контроля выполнения мероприятий по снижению выбросов указанных веществ.

В целях проведения объективного и своевременного контроля реализации мероприятий федерального проекта, на наш взгляд, необходимо разработать перечень мониторируемых показателей, периодичность сбора и контроля данных, систему оценки контрольных показателей для оперативного реагирования и внесения корректирующих поправок. Особенно важно определиться с перечнем и оценкой социально значимых показателей (показателей здоровья), ассоциированных с качеством атмосферного воздуха и учитывающих региональную специфику загрязнения, климата и социально-экономических условий.

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

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

### Список литературы

1. Ревич Б.А. Национальный проект «Чистый воздух» в контексте охраны здоровья населения [Электронный ресурс] // Экологический вестник России. – 2019. – URL: <http://ecovestnik.ru/index.php/2013-07-07-02-13-50/nashi-publikacii/3132natsionalnyj-proekt-chistyj-vozdukh-v-kontekste-okhrany-zdorovya-naseleniya> (дата обращения: 07.07.2020).
2. Попова А.Ю. Стратегические приоритеты Российской Федерации в области экологии с позиции сохранения здоровья нации // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – Т. 251, № 2. – С. 4–7.
3. Загрязнение воздуха и здоровье детей: рекомендуем чистый воздух. Резюме. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. – 32 с.
4. Estimated long-term ambient concentrations of PM<sub>10</sub> and development of respiratory symptoms in a nonsmoking population / D.E. Abbey, B.L. Hwang, R.J. Burchette, T. Vancuren, P.K. Mills // International Archives for Occupational and Environmental Health. – 1995. – Vol. 50, № 2. – P. 139–152. DOI: 10.1080/00039896.1995.9940891
5. Improvements in PM<sub>10</sub> exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of Swiss adults (SAPALDIA) / C. Schindler, D. Keidel, M.W. Gerbase, E. Zemp, R. Bettschart, O. Brändli, M.H. Brutsche, L. Burdet [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – Vol. 179, № 7. – P. 579–587. DOI: 10.1164/rccm.200803-3880C
6. Особенности экологически обусловленной заболеваемости детского населения г. Казани / Н.В. Степанова, Н.З. Юсупова, Л.Р. Хайруллина, М.В. Целищева // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2019. – № 4. – С. 35–37.
7. Принципы управления риском здоровью населения на основе анализа мероприятий по снижению промышленных выбросов / С.Л. Авалиани, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Н.С. Додина, В.А. Кислицин, С.А. Сковронская, С.В. Иванова, А.В. Мацюк // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: сборник по материалам VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2018. – С. 14–19.
8. Тихонова И.В., Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А. Анализ причинно-следственных связей изменения некоторых биохимических и функциональных показателей у детей с повышенным содержанием в биосредах химических веществ, тропных к органам дыхания // Профилактическая медицина – 2019: сборник научных трудов конференции всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2019. – С. 182–187.
9. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / под ред. Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.

10. Методические подходы к исследованию результативности и резервов управления в системе Роспотребнадзора по критериям предотвращенных потерь здоровья населения Российской Федерации / Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, М.Ю. Цинкер, В.Г. Костарев // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 125–134.
11. Анализ канцерогенного риска при воздействии факторов окружающей среды на здоровье населения крупного промышленного города и заболеваемость злокачественными новообразованиями / В.М. Боев, Л.В. Зеленина, Д.А. Кряжев, Л.М. Тулина, А.А. Неплохов // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – Т. 279, № 6. – С. 4–7.
12. Зайцева Н.В., Селюнина С.В., Цинкер М.Ю. Оценка влияния санитарно-гигиенических и социально-экономических факторов среды обитания на показатели онкозаболеваемости и онкосмертности населения Кировской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – Т. 255, № 6. – С. 4–6.
13. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease / C.A. Pope, R.T. Burnett, G.D. Thurston, M.J. Thun, E.E. Calle, D. Krewski, J.J. Godleski // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 1. – P. 71–77. DOI: 10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F
14. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six City study from 1974 to 2009 / J. Lepeule, F. Laden, D. Dockery, J. Schwartz // Environmental Health Perspectives. – 2012. – Vol. 120, № 7. – P. 965–970. DOI: 10.1289/ehp.1104660
15. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman, G. Danaei, K. Shibuya, H. Adair-Rohani, M. Amann, H.R. Anderson [et al.] // The Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2224–2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
16. Актуальные проблемы в системе государственного регулирования химической безопасности / С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Х.Х. Хамидулина, Н.С. Скворцова, Т.Н. Унгуряну, С.В. Иванова // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 19–24.
17. Загороднов С.Ю., Май И.В., Кокоулина А.А. Мелкодисперсные частицы (PM<sub>2,5</sub> и PM<sub>10</sub>) в атмосферном воздухе крупного промышленного региона: проблемы мониторинга и нормирования в составе производственных выбросов // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 142–147.
18. Изменение качества атмосферного воздуха в Москве в 2006–2012 гг. и риски для здоровья населения / Б.А. Ревич, Д.А. Шапошников, С.Л. Авалиани, Е.А. Лезина, Е.Г. Семутникова // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. – 2015. – Т. XXVI, № 1. – С. 91–122.
19. Май И.В., Кокоулина А.А., Балашов С.Ю. К вопросу оптимизации мониторинга качества атмосферного воздуха для реализации федерального проекта «Чистый воздух» // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 931–936.
20. Горяев Д.В., Тихонова И.В., Васильев В.С. Об организации работы по обеспечению качества атмосферного воздуха в период проведения Всемирной зимней универсиады в г. Красноярске (2–12 марта 2019 г.) // Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: сборник по материалам всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного медицинского университета / под ред. Г.М. Гайдарова. – Иркутск, 2019. – С. 247–251.
21. Опыт и перспектива применения анализа риска здоровью при реализации федерального проекта «Чистый воздух» для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / С.Л. Авалиани, Т.А. Шашина, Н.С. Додина, В.А. Кислицин, А.В. Митягина, Т.А. Погонина // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: сборник по материалам X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2020. – С. 231–239.
22. Совершенствование подходов к оценке воздействия антропогенного загрязнения атмосферного воздуха на население в целях управления рисками для здоровья / А.О. Карелин, А.Ю. Ломтев, М.В. Волкодаева, Г.Б. Еремин // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 82–86.
23. Оптимизация системы мониторинга качества среды обитания для целей управления риском здоровью населения / С.Л. Авалиани, Т.А. Шашина, Н.С. Додина, В.А. Кислицин, Е.В. Судакова, С.А., Скворонская С.В. Иванова, А.В. Мацюк // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: сборник по материалам VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2018. – С. 199–204.
24. Качество атмосферного воздуха в мегаполисах и риски здоровью населения // Человек в мегаполисе: опыт междисциплинарного исследования / под ред. Б.А. Ревича, О.В. Кузнецовой. – М.: ЛЕНАНД, 2018. – 640 с.
25. Харьков Т.Л., Кваша Е.Л., Ревич Б.А. Сравнительная оценка смертности населения в российских и зарубежных мегаполисах // Проблемы прогнозирования. – 2018. – Т. 171, № 6. – С. 150–159.
26. Современные вопросы оценки и управления риском для здоровья / А.Ю. Попова, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, А.Л. Мишина, С.В. Ярушин // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 12. – С. 1125–1129.
27. Ранжирование радиационных и химических рисков для здоровья населения, проблемы и пути решения / С.В. Панченко, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, А.А. Аракелян // Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность – 2018: сборник статей по материалам международной научно-практической конференции / под ред. Л.И. Лукиной, Н.А. Бежина, Н.В. Ляминой. – Севастополь, 2018. – С. 930–933.

*О ходе реализации федерального проекта «Чистый воздух» на территории г. Омска / А.С. Крига, С.В. Никитин, Е.Л. Овчинникова, О.В. Плотникова, А.С. Колчин, М.Н. Черкашина, И.Г. Винокурова, М.А. Дунаева // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 31–45. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.04*

UDC 614.71

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.04.eng

Read  
online

Research article

**ON IMPLEMENTATION OF «CLEAN AIR» FEDERAL PROJECT IN OMSK****A.S. Kriga<sup>1</sup>, S.V. Nikitin<sup>2</sup>, E.L. Ovchinnikova<sup>2,3</sup>, O.V. Plotnikova<sup>3</sup>, A.S. Kolchin<sup>3</sup>,  
M.N. Cherkashina<sup>2</sup>, I.G. Vinokurova<sup>2</sup>, M.A. Dunaeva<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Omsk Region office, 98 10 let Oktyabrya Str., Omsk, 644001, Russian Federation<sup>2</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in Omsk region, 42 A 27-ya Severnaya Str., Omsk, 644116, Russian Federation<sup>3</sup>Omsk State Medical University, 12 Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation

*The first two years of «Clean air» Federal project in Omsk have been completed and preliminary results have been estimated. The present work deals with issues related to implementation of the Complex program aimed at reducing emissions, highlights the sanitary-epidemiologic situation related to air contamination in settlements, and describes activities aimed at optimizing a laboratory network used for monitoring over ambient air quality. It is essential to obtain maximum objective data on population health risks caused by ambient air contamination at the initial stage of the Federal project implementation.*

*Our research goal was to estimate intermediate results in the Federal project implementation taking into account preliminary analysis of sanitary epidemiologic welfare in Omsk related to ambient air contamination.*

*Our research object was ambient air quality in Omsk, potential health risks and population health parameters associated with ambient air contamination over 2009–2019.*

*The examination was performed in accordance with a procedure for health risk assessment under exposure to chemicals (R 2.1.10.1920-04), as well as procedures, approaches, and algorithms stipulated in the normative and methodological documents MR 2.1.6.0158-19, MR 2.1.6.0156-19, with use of geoinformation technologies and statistical procedures.*

*The research allowed substantiating a program for monitoring over ambient air quality taking into account all the existing monitoring systems basing on spatial distribution of total hazard quotient (S) in Omsk residential area and preliminary data obtained via aggregated calculations of ground contaminants concentrations. We suggested a list of control parameters and a procedure for their estimation in order to provide objective and timely monitoring over implementation of the Complex program aimed at reducing emissions into ambient air in Omsk. Implementation of the Complex program was estimated as per results of certain activities accomplished within it in 2019.*

**Key words:** «Clean air» Federal project, ambient air contamination, emissions, priority contaminants, monitoring, health risk, population health.

**References**

1. Revich B.A. Natsional'nyi proekt «Chistyj vozdukh» v kontekste okhrany zdorov'ya naseleniya [«Clean air» federal project within the context of population health protection]. *Ekologicheskii vestnik Rossii*, 2019. Available at: <http://ecovestnik.ru/index.php/2013-07-07-02-13-50/nashi-publikacii/3132natsionalnyj-proekt-chistyj-vozdukh-v-kontekste-okhrany-zdorovya-naseleniya> (07.07.2020) (in Russian).

© Kriga A.S., Nikitin S.V., Ovchinnikova E.L., Plotnikova O.V., Kolchin A.S., Cherkashina M.N., Vinokurova I.G., Dunaeva M.A., 2020

**Aleksandr S. Kriga** – Candidate of Medical Sciences, Supervisor (e-mail: [rpn@55.rospotrebnadzor.ru](mailto:rpn@55.rospotrebnadzor.ru); tel.: +7 (3812) 32-60-32; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-6662>).

**Sergei V. Nikitin** – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician (e-mail: [fbuz55@mail.omsksanepid.ru](mailto:fbuz55@mail.omsksanepid.ru); tel.: +7 (3812) 68-09-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8629-2264>).

**Elena L. Ovchinnikova** – Candidate of Medical Sciences, Physician, Associate professor (e-mail: [fbuz55@mail.omsksanepid.ru](mailto:fbuz55@mail.omsksanepid.ru); tel.: +7 (3812) 68-09-77, +7 (913) 649-10-90; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-7617>).

**Ol'ga V. Plotnikova** – Candidate of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Department (e-mail: [olga.plotnikova7@mail.ru](mailto:olga.plotnikova7@mail.ru); tel.: +7 (913) 974 31-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0696-3516>).

**Andrei S. Kolchin** – Candidate of Medical Sciences, Associate professor (e-mail: [kandsmed@yandex.ru](mailto:kandsmed@yandex.ru); tel.: +7 (913) 679-90-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5149-1784>).

**Marina N. Cherkashina** – Head of the Department for Activities Organization and Provision (e-mail: [fbuz55@mail.omsksanepid.ru](mailto:fbuz55@mail.omsksanepid.ru); tel.: +7 (3812) 68-09-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9649-8784>).

**Irina G. Vinokurova** – Head of the Department for Social and Hygienic Monitoring (e-mail: [fbuz55@mail.omsksanepid.ru](mailto:fbuz55@mail.omsksanepid.ru); tel.: +7 (3812) 68-09-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9712-9673>).

**Marina A. Dunaeva** – Head of the Department for IT and Software Provision (e-mail: [fbuz55@mail.omsksanepid.ru](mailto:fbuz55@mail.omsksanepid.ru); tel.: +7 (3812) 68-09-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9961-4480>).

2. Popova A.Yu. Strategic priorities of the Russian Federation in the field of ecology from the position of preservation of health of the nation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2014, vol. 251, no. 2, pp. 4–7 (in Russian).
3. Air pollution and child health: prescribing clean air: summary. Geneva, World health organization Publ., 2018, 32 p. (in Russian)
4. Abbey D.E., Hwang B.L., Burchette R.J., Vancuren T., Mills P.K. Estimated long-term ambient concentrations of PM10 and development of respiratory symptoms in a nonsmoking population. *International Archives for Occupational and Environmental Health*, 1995, vol. 50, no. 2, pp. 139–152. DOI: 10.1080/00039896.1995.9940891
5. Schindler C., Keidel D., Gerbase M.W., Zemp E., Bettschart R., Brändli O., Brutsche M.H., Burdet L. [et al.]. Improvements in PM10 exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of Swiss adults (SAPALDIA). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, vol. 179, no. 7, pp. 579–587. DOI: 10.1164/rccm.200803-388OC
6. Stepanova N.V., Yusupova N.Z., Khairullina L.R., Tselishcheva M.V. Environment-related morbidity of children population in Kazan. *Voprosy shkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya*, 2019, no. 4, pp. 35–37 (in Russian).
7. Avaliani S.L., Novikov S.M., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislitsin V.A., Skovronskaya S.A., Ivanova S.V., Matsyuk A.V. Printsipy upravleniya riskom zdorov'yu naseleniya na osnove analiza meropriyatii po snizheniyu promyshlennykh vybrosov [Principles of health risk management based on analysis of activities aimed at reducing industrial emissions]. *Aktual'nye voprosy analiza riska pri obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya i zashchity prav potrebitel'ei: sbornik po materialam VIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii c mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm, 2018, pp. 14–19 (in Russian).
8. Tikhonova I.V., Koldibekova Yu.V., Zemlyanova M.A. Analiz prichinno-sledstvennykh svyazei izmeneniya nekotorykh biokhimicheskikh i funktsional'nykh pokazatelei u detei s povyshennym sodержaniem v biosredakh khimicheskikh veshchestv, tropnykh k organam dykhaniya [Analysis of cause-and effect relations between changes in certain biochemical and functional parameters in children and increased concentrations of chemicals tropic to respiratory organs in biological media]. *Profilakticheskaya meditsina-2019: sbornik nauchnykh trudov konferentsii Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii c mezhdunarodnym uchastiem*. Sankt-Peterburg, 2019, pp. 182–187 (in Russian).
9. Gigienicheskie aspekty narusheniya zdorov'ya detei pri vozdeystvii khimicheskikh faktorov sredy obitaniya [Hygienic aspects of health disorders in children under exposure to chemical environmental factors]. In: N.V. Zaitseva ed. Perm', Knizhnyi format Publ., 2011, 489 p. (in Russian).
10. Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., Tsinker M.Yu., Kostarev V.G. Methodical approach to the investigation of reserves in the performance and management in the system of federal service for surveillance over consumer rights protection and human well-being (Rospotrebnadzor) as according to prevented health losses in the population of the Russian Federation. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 125–134 (in Russian).
11. Boev V.M., Zelenina L.V., Kryazhev D.A., Tulina L.M., Neplokhov A.A. Analysis on exposure carcinogenic risk of environmental factors on health largest industrial cities and malignant tumors. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2016, vol. 279, no. 6, pp. 4–7 (in Russian).
12. Zaitseva N.V., Selyunina S.V., Tsinker M.Yu. Assessment of influence sanitary and hygienic and socio-economic factors of habitat on cancer incidence and onkosmertnosti indicators population of the Kirov region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2014, vol. 255, no. 6, pp. 4–6 (in Russian).
13. Pope C.A., Burnett R.T., Thurston G.D., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., Godleski J.J. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 1, pp. 71–77. DOI: 10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F
14. Lepeule J., Laden F., Dockery D., Schwartz J. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six City study from 1974 to 2009. *Environmental Health Perspectives*, 2012, vol. 120, no. 7, pp. 965–970. DOI: 10.1289/ehp.1104660
15. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H., Amann M., Anderson H.R. [et al.]. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 2012, vol. 380, no. 9859, pp. 2224–2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
16. Novikov S.M., Shashina T.A., Khamidulina Kh.Kh., Skvortsova N.S., Unguryanu T.N., Ivanova S.V. Current problems in the system of state regulation of chemical safety. *Gigiena i sanitariya*, 2013, vol. 92, no. 4, pp. 19–24 (in Russian).
17. Zagorodnov S.Yu., May I.V., Kokoulina A.A. Fine-disperse particles (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>) in atmospheric air of a large industrial region: issues related to monitoring and standardization of suspended particles in industrial emissions. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 142–147 (in Russian).
18. Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Avaliani S.L., Lezina E.A., Semutnikova E.G. Changes in air quality in moscow in 2006–2012 and associated health risks. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniya ekosistem*, 2015, vol. XXVI, no. 1, pp. 91–122 (in Russian).
19. May I.V., Kokoulina A.A., Balashov S.Yu. On the issue of optimization of atmospheric air quality monitoring for the implementation of the federal project «Clean air». *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, vol. 59, no. 11, pp. 931–936 (in Russian).
20. Goryaev D.V., Tikhonova I.V., Vasil'ev V.S. Ob organizatsii raboty po obespecheniyu kachestva atmosfernogo vozdukha v period provedeniya Vsemirnoi zimnei universiady v g. Krasnoyarske (2–12 marta 2019 g.) [On organizing activities aimed at providing ambient air quality during the Krasnoyarsk Winter Universiade 2019 (March 2–12, 2019)]. *Aktual'nye voprosy obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya na urovne sub"ekta Rossiiskoi Federatsii: sbornik po materialam Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 100-letiyu Irkutskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. In: G.M. Gaidarov ed. Irkutsk, 2019, pp. 247–251 (in Russian).

21. Avaliani S.L., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislitsin V.A., Mityagina A.V., Pogonina T.A. Opyt i perspektiva primeniya analiza riska zdorov'yu pri realizatsii federal'nogo proekta «Chisty vozdukh» dlya obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya [Experience and prospects in applying health risk analysis procedures in implementation of «Clean air» Federal project in order to provide sanitary-epidemiologic welfare of the population]. *Analiz riska zdorov'yu – 2020 sovместno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu Rise-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya: sbornik po materialam X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm, 2020, pp. 231–239 (in Russian).

22. Karelin A.O., Lomtev A.Yu., Volkodaeva M.V., Eremin G.B. The improvement of approaches to the assessment of effects of the anthropogenic air pollution on the population in order to management the risk for health. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 82–86 (in Russian).

23. Avaliani S.L., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislitsin V.A., Sudakova E.V., Skovronskaya S.A., Ivanova S.V., Mat-syuk A.V. Optimizatsiya sistemy monitoringa kachestva srede obitaniya dlya tselei upravleniya riskom zdorov'yu naseleniya [Optimization of systems for monitoring over environmental quality in order to manage population health risk]. *Aktual'nye vo-prosy analiza riska pri obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya i zashchity prav potrebitelei: sbornik po materialam VIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm, 2018, pp. 199–204 (in Russian).

24. Kachestvo atmosfernogo vozdukha v megapolisakh i riski zdorov'yu naseleniya [Ambient air quality in megacities and population health risks]. *Chelovek v megapolise: opyt mezhdistsiplinarnogo issledovaniya*. In: B.A. Revich, O.V. Kuznetsova eds. Moscow, LENAND Publ., 2018, 640 p. (in Russian).

25. Khar'kova T.L., Kvasha E.L., Revich B.A. Comparative assessment of mortality rate of the population in Russian and foreign megacities. *Problemy prognozirovaniya*, 2018, vol. 171, no. 6, pp. 150–159 (in Russian).

26. Popova A.Yu., Gurchich V.B., Kuz'min S.V., Mishina A.L., Yarushin S.V. Modern issues of the health risk assessment and management. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 12, pp. 1125–1129 (in Russian).

27. Panchenko S.V., Novikov S.M., Shashina T.A., Arakelyan A.A. Ranging of radiation and chemical risks for health of population, problems and ways of their solutions. *Ekologicheskaya, promyshlennaya i energeticheskaya bezopasnost' – 2018: sbornik statei po materialam mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. In: L.I. Lukina, N.A. Bezhin, N.V. Lyamina eds. Sevastopol', 2018, pp. 930–933 (in Russian).

Kruga A.S., Nikitin S.V., Ovchinnikova E.L., Plotnikova O.V., Kolchin A.S., Cherkashina M.N., Vinokurova I.G., Dunaeva M.A. On implementation of «Clean air» federal project in Omsk. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 31–45. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.04.eng

Получена: 14.08.2020

Принята: 09.11.2020

Опубликована: 30.12.2020



Научная статья

## ТЕНДЕНЦИИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ОСНОВНЫМИ АЭРОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА В УСЛОВИЯХ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ПРЕДПРИЯТИЯМИ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО И ДЕРЕВООБРАБАТЫВАЮЩЕГО ПРОФИЛЯ

М.А. Землянова<sup>1</sup>, А.Н. Пережогин<sup>2</sup>, Ю.В. Кольдибекова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока, Россия, 664047 г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78

*Размещение объектов промышленности, в том числе металлургического и деревообрабатывающего профиля, с выбросами химических веществ в границах или вблизи жилой застройки зачастую приводит к ухудшению качества атмосферного воздуха и связанным с ним нарушением здоровья. В первую очередь это актуально для детского населения.*

*Объектами исследования являлось содержание химических веществ в атмосферном воздухе в жилой застройке от источников выбросов хозяйствующих субъектов металлургического и деревообрабатывающего профиля (территория наблюдения) и территории с отсутствием данного вида производства (территория сравнения), показатели первичной заболеваемости детского населения.*

*Проведена гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха и расчета риска развития неканцерогенных эффектов со стороны органов и систем у детей, проживающих в зоне влияния выбросов указанных объектов производства. Установлены приоритетные химические факторы риска (диалюминий триоксид, взвешенные вещества, фенол и фтористые газообразные соединения), превышающие допустимый уровень до 5,0 раза. Неблагоприятная динамика первичной заболеваемости детского населения и установленные достоверные модели зависимости вероятности повышения уровня заболеваемости по классам болезней органов дыхания, нервной системы, пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы от суммарных доз химических веществ при аэрогенном воздействии свидетельствуют, что неудовлетворительное качество атмосферного воздуха в жилой застройке может способствовать росту ассоциированной заболеваемости по перечисленным классам болезней.*

*Установленные и параметризованные причинно-следственные связи позволяют прогнозировать у детского населения в зоне экспозиции негативные ответы со стороны критических органов и систем (по классам болезней). Это позволяет обосновать адекватные меры профилактики, направленные на снижение и предотвращение негативных последствий для здоровья детского населения регионов с одновременным размещением крупных металлургических и деревообрабатывающих объектов производства.*

**Ключевые слова:** химические факторы атмосферного воздуха, загрязнение атмосферного воздуха, объекты промышленности, объекты металлургического и деревообрабатывающего профиля, неканцерогенный риск, аэрогенные факторы риска, критические органы и системы, первичная заболеваемость детского населения.

Размещение объектов промышленности, в том числе металлургического и деревообрабатывающего профиля, с выбросами химических веществ в границах или вблизи жилой застройки зачастую приводит к ухудшению качества атмосферного воздуха и связанному с ним нарушению здоровья. В первую оче-

редь это важно для детского населения [1]. Результаты анализа отечественных и зарубежных публикаций показали, что зачастую в зоне экспозиции химических выбросов проживает большая численность населения и фиксируются разнообразные ответы со стороны здоровья [2–7]. Приоритетными

© Землянова М.А., Пережогин А.Н., Кольдибекова Ю.В., 2020

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

**Пережогин Алексей Николаевич** – заведующий отделом санитарной охраны территории и мониторинга (e-mail: mail@38.gospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (3952) 24-33-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5678-468X>).

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

веществами, формирующими особо высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха ряда регионов с обозначенными проблемными отраслями, являются никель, медь, диалюминий триоксид, хром (VI), ароматические углеводороды, фториды и фтористые газообразные соединения (компоненты выбросов предприятий металлургического профиля), а также взвешенные вещества, метанол, фенол и др. (компоненты выбросов деревообрабатывающих предприятий). Перечисленные вещества относятся преимущественно к 1–2-му классу опасности веществ и обладают тропностью воздействия на органы дыхания, сердечно-сосудистую, костную, нервную и эндокринную системы, почки, органы пищеварения<sup>1</sup> [8–12].

В ряде субъектов Российской Федерации с размещением предприятий металлургического и деревообрабатывающего профиля заболеваемость населения болезнями органов дыхания обусловлена загрязнением атмосферного воздуха специфическими химическими соединениями, характерными для данных видов производств. К основным территориям с высоким уровнем заболеваний органов дыхания, связанных с аллергической природой и лимфопролиферативными процессами, при аэрогенном воздействии химических факторов перечисленных отраслей промышленности относят Липецкую, Иркутскую, Свердловскую область, Красноярский край и др.<sup>2</sup> Вслед за болезнями органов дыхания значительное распространение получили болезни системы кровообращения. Показано, что в селитебных территориях с превышением гигиенических нормативов по содержанию в атмосферном воздухе взвешенных веществ регистрируется достоверно высокий по сравнению с жилыми зонами контрольных районов уровень первичной заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой системы в виде функциональных кардиопатий [13]. Желудочно-кишечный тракт также является органом-мишенью, особенно в детском возрасте, при загрязнении атмосферного воздуха специфическими химическими веществами. Уровень заболеваемости у детей болезнями органов пищеварения в данных регионах в 2–4 раза выше по сравнению с показателем на территориях без размещения обозначенных промышленных объектов [14]. Так, при воздействии ароматических углеводородов у детей отмечается увеличение частоты встречаемости воспалительно-дистрофических заболеваний желудочно-кишечного тракта в виде хронических гастритов и гастродуоденитов. Такие вещества, как фенол, этилбензол, являются гепатотоксикан-

тами, способными напрямую воздействовать на клеточные структуры посредством механизма повреждения мембранного транспорта гепатоцитов, нарушения биологических процессов в клетках печени и освобождения из них собственных метаболитов [15]. В промышленно развитых регионах относительно территорий сравнения наблюдается повышенная частота встречаемости у детского населения заболеваний, связанных с нарушением функций центральной нервной и эндокринной систем [16]. Основным механизмом действия аэротехногенных химических факторов риска на гормональную, нервную и иммунную системы является активация или супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что может приводить к гормональному дисбалансу [17, 18]. Наличие нейроэндокринных влияний на функции иммунной системы связано с возможностью нервной системы прямо или косвенно контролировать секрецию различных гормонов, так же, как и с наличием «обратного» влияния гормонов на нейромедиаторы [18, 19]. При поступлении с атмосферным воздухом ряда химических веществ (хром, свинец, фенол, оксид меди и др.) отмечается повышенный уровень заболеваемости почек. Данные вещества, являясь нефротоксикантами, способны воздействовать на паренхиму почек как напрямую, так и опосредованно через изменения гемодинамики, кислотно-основного равновесия внутренней среды [20]. Нарушение функций почек происходит в виде снижения клубочковой фильтрации, угнетения канальцевой реабсорбции, снижения почечного плазмотока<sup>3</sup>. Анализ заболеваемости детского населения жилой застройки в зоне влияния выбросов одновременного металлургического и деревообрабатывающего производства свидетельствует о повышенном до 2,0 раза уровне первичной заболеваемости детей болезнями костно-мышечной системы относительно среднероссийских показателей [21]. В связи с вышеказанным повышается риск формирования детской инвалидности и снижение качества жизни.

Таким образом, приведенные данные показывают значительную роль химических факторов как компонентов выбросов предприятий металлургического и деревообрабатывающего профиля в загрязнении атмосферного воздуха и ассоциированную с ним повышенную распространенность заболеваний практически по всем основным классам болезней.

**Цель исследования** – выявление и оценка тенденций нарушений состояния здоровья и их связи с основными аэрогенными факторами риска

<sup>1</sup> ГН 2.1.6.3492-17. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/556185926> (дата обращения: 03.11.2020).

<sup>2</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

<sup>3</sup> Патологическая физиология почек: учебно-методическое пособие / под ред. Э.Н. Кучука, Ф.И. Висмонта. – Минск: БГМУ, 2011. – 41 с.

в условиях специфического загрязнения атмосферного воздуха предприятиями металлургического и деревообрабатывающего профиля.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлось содержание химических веществ в атмосферном воздухе и показатели первичной заболеваемости детского населения территории с размещением хозяйствующих субъектов металлургического и деревообрабатывающего профиля (территория наблюдения) и территории с отсутствием данных видов производств (территория сравнения).

Отбор и анализ проб атмосферного воздуха на исследуемых территориях в течение 2014–2017 гг. выполняли специалисты Центра гигиены и эпидемиологии в семи точках наблюдения. Оценку полученных результатов проводили на соответствие гигиеническим нормативам, представленных в ГН 2.1.6.3492-17.

Оценка риска здоровью детского населения в условиях хронического воздействия химических факторов с атмосферным воздухом выполнена в соответствии с Р 2.1.10.1920-04 с расчетом показателей коэффициентов и индексов опасности ( $HQ$ ,  $HI$ ), которые определяли с учетом органов и систем, являющихся критическими при аэрогенном воздействии<sup>4</sup>.

В качестве исходных данных для анализа заболеваемости детского населения использовали данные государственной статистики – форма 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2014–2018 гг.». Для анализа заболеваемости детского населения территорий наблюдения и сравнения по данным государственной статистической отчетности проводили расчет показателей первичной заболеваемости за каждый анализируемый год, рассчитывали средние значения за период наблюдения (2014–2018 гг.). Данные по

показателям заболеваемости приведены в случаях заболеваний на 1000 населения соответствующей возрастной группы. Для характеристики динамики показателей заболеваемости рассчитывали темпы прироста (убыли) показателей в 2018 г. по отношению к 2014 г. (%).

Математическое моделирование в системе «доза химического вещества из атмосферного воздуха – заболеваемость детского населения» выполнено по данным обращаемости за медицинской помощью населением за период 2014–2018 гг.

**Результаты и их обсуждение.** Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха жилой застройки в зоне осуществления деятельности объектов металлургического и деревообрабатывающего профиля по данным Центра гигиены и эпидемиологии за 2014–2017 гг. показала несоблюдение гигиенических нормативов содержания в атмосферном воздухе алюминия и его соединений (до 2,00 ПДК<sub>сс</sub>), взвешенных веществ (до 3,01 ПДК<sub>сс</sub>), фенола (до 1,1 ПДК<sub>сс</sub>), фтористых газообразных соединений (до 1,7 ПДК<sub>сс</sub>) (табл. 1).

В атмосферном воздухе жилой застройки территории сравнения за аналогичный период установлено превышение гигиенических нормативов по взвешенным веществам до 1,2 раза. По алюминию, бензолу, фенолу, марганцу, никелю, хрому, свинцу и его соединениям и фтористым соединениям превышений не установлено.

Оценка неканцерогенного риска развития заболеваний при аэрогенном воздействии химических веществ показала превышение допустимого значения коэффициента опасности ( $HQ > 1$ ) для детей группы наблюдения в отношении алюминия и его соединений ( $HQ = 5,4$ ), взвешенных веществ ( $HQ = 5,3$ ), марганца ( $HQ = 1,8$ ), никеля оксида ( $HQ = 2,0$ ), фтористых газообразных соединений ( $HQ = 1,98$ ) (табл. 2).

Таблица 1

Средние концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе жилой застройки в зоне размещения предприятий металлургического и деревообрабатывающего профиля в точках наблюдения Центра гигиены и эпидемиологии за 2014–2017 гг., доли ПДК<sub>сс</sub>

| Наименование вещества                    | ПДК <sub>сс</sub> <sup>3</sup> , мг/м <sup>3</sup> | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Среднее за период 2014–2017 гг. |
|--|--|------|------|------|------|---------------------------------|
| Алюминий и его соединения                | 0,01   | –    | –    | 2,00 | –    | 2,00                            |
| Бензол                                   | 0,1  | –    | –    | –    | –    | –                               |
| Взвешенные вещества                      | 0,15   | –    | –    | 3,01 | –    | 3,01                            |
| Фенол                                    | 0,006  | 0,21 | 1,50 | 1,59 | –    | 1,10                            |
| Марганец                                 | 0,001  | –    | –    | 0,07 | –    | 0,07                            |
| Метанол                                  | 0,5  | –    | –    | 0,01 | –    | 0,01                            |
| Никель                                   | 0,001  | –    | –    | 0,03 | –    | 0,03                            |
| Свинец                                   | 0,0003   | –    | –    | 0,33 | –    | 0,33                            |
| Фториды неорганические плохо растворимые | 0,03   | –    | –    | 0,06 | –    | 0,06                            |
| Фтористые газообразные соединения        | 0,005  | 0,74 | 1,55 | 2,89 | –    | 1,73                            |
| Хром <sup>6+</sup>                       | 0,0015   | –    | –    | 0,01 | –    | 0,01                            |

<sup>4</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

Значения коэффициентов (*HQ*) и индексов опасности (*HI*) при хроническом ингаляционном воздействии для детей, проживающих в зоне размещения предприятий металлургического и деревообрабатывающего профиля

| № п/п                          | Вещество                          | Коэффициент опасности ( <i>HQ</i> ) |                             |                 |                |                        |                      |       |        |                  |                 |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------|------------------------|----------------------|-------|--------|------------------|-----------------|
|                                |                                   | Кровь и кроветворные органы         | Сердечно-сосудистая система | Нервная система | Органы дыхания | Репродуктивная система | Гормональная система | Почки | Печень | Иммунная система | Костная система |
| 1                              | Алюминий и его соединения         | –*                                  | –*                          | 5,4             | 5,4            | –*                     | –*                   | –*    | –*     | –*               | 5,4             |
| 2                              | Бензол                            | 0,41                                | 0,41                        | 0,41            | –*             | 0,41                   | –*                   | –*    | –*     | 0,41             | –*              |
| 3                              | Взвешенные вещества               | –*                                  | 5,3                         | –*              | 5,3            | –*                     | –*                   | –*    | –*     | –*               | –*              |
| 4                              | Марганец                          | –*                                  | –*                          | 1,8             | 1,8            | –*                     | –*                   | –*    | –*     | –*               | –*              |
| 5                              | Никеля оксид                      | 2,0                                 | –*                          | 2,0             | 2,0            | –*                     | –*                   | –*    | –*     | 2,0              | –*              |
| 6                              | Свинец и его соединения           | 0,26                                | –*                          | 0,26            | –*             | 0,26                   | 0,26                 | 0,26  | –*     | –*               | –*              |
| 7                              | Фенол                             | –*                                  | 0,98                        | 0,98            | 0,98           | –*                     | –*                   | 0,98  | 0,98   | –*               | –*              |
| 8                              | Фториды плохо растворимые         | –*                                  | –*                          | –*              | 0,18           | –*                     | –*                   | –*    | –*     | –*               | 0,18            |
| 9                              | Фтористые газообразные соединения | –*                                  | –*                          | –*              | 1,98           | –*                     | –*                   | –*    | –*     | –*               | 1,98            |
| 10                             | Хром (VI)                         | –*                                  | –*                          | –*              | 0,2            | –*                     | –*                   | 0,2   | 0,2    | –*               | –*              |
| Индекс опасности ( <i>HI</i> ) |                                   | 2,67                                | 6,69                        | 10,86           | 17,84          | 0,67                   | 0,26                 | 1,44  | 1,18   | 2,41             | 7,56            |

Примечание: \* – отмечены вещества, не оказывающие воздействие на критическую систему при данном пути поступления.

В условиях хронического ингаляционного поступления химических веществ установлено превышение допустимого значения индекса опасности для детей в отношении органов дыхания в 17,8 раза, нервной системы – в 10,9 раза, костной и сердечно-сосудистой системы – в 6,7–7,6 раза, крови и кроветворных органов и иммунной системы – в 2,4–2,7 раза, почек и печени в 1,2–1,4 раза.

При этом основной вклад в недопустимый уровень неканцерогенного риска развития заболеваний составили: со стороны органов дыхания – алюминий (30,2 %), взвешенные вещества (29,7 %), оксид никеля (11,2 %), фтористые газообразные соединения (11,0 %); нервной системы – алюминий (49,7 %), никель (18,4 %), марганец (16,6 %); крови и кроветворных органов – оксид никеля 74,9 %; иммунной системы – оксид никеля (82,9 %); сердечно-сосудистой системы – взвешенные вещества (79,2 %); костной системы – алюминий (71,4 %) и фтористые газообразные соединения (26,2 %). На территории сравнения в рамках оценки хронического аэрогенного воздействия превышений коэффициента опасности по алюминию, марганцу, никелю и фтористым газообразным соединениям не установлено.

Воздействие аэрогенной экспозиции, сформированной повышенным содержанием в атмосферном воздухе компонентов выбросов предприятий металлургического и деревообрабатывающего профиля, может способствовать росту заболеваемости болезнями органов дыхания, пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы, что подтверждают результаты анализа динамики первичной заболеваемости среди детского населения за 2014–2018 гг. по ряду классов болезней (табл. 3).

В целом за анализируемый период показатели первичной заболеваемости детского населения группы наблюдений менялись незначительно, однако ряд классов заболеваний показывал значительные темпы прироста. Так, прирост показателей первичной заболеваемости детского населения за пять лет установлен для следующих классов болезней: болезни органов пищеварения (118,18 %), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (43,58 %), болезни мочеполовой системы (44,97 %).

Анализ первичной заболеваемости детского населения в разрезе отдельных нозологий показал, что наибольшие темпы прироста отмечены по: остеопатии и хондропатии (190,06 %); гломерулярным, тубулоинтерстициальным болезням почек, другим болезням почек и мочеточника (71,72 %). Наибольшие темпы убыли отмечены по показателям заболеваемости бронхитом хроническим и неуточненным, эмфиземой (73,33 %); астмой (52,38 %).

Сравнительный анализ первичной заболеваемости показал, что среднее значение первичной заболеваемости детского населения территории наблюдения практически по всем классам болезней выше в 2,2–41,9 раза, чем на территории сравне-

Таблица 3

Сравнение первичной заболеваемости детского (0–14 лет) населения территории зоны влияния субъектов металлургического и деревообрабатывающего профиля в разрезе основных классов болезней за 2014–2018 гг.

| Класс болезней (по МКБ-10)  | Территория наблюдения          |                            | Территория сравнения           |                            |
|---|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
|   | Среднее значение 2014–2018 гг. | Темп прироста к 2014 г., % | Среднее значение 2014–2018 гг. | Темп прироста к 2014 г., % |
| J00-J99. Болезни органов дыхания  | 2370,35                        | -54,97                     | 1094,18                        | 2,1                        |
| K00-K93. Болезни органов пищеварения  | 174,62                         | 118,18                     | 64,78                          | -47,7                      |
| M00-M99. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани                       | 50,22                          | 43,58                      | 1,2                            | –                          |
| G00-G99. Болезни нервной системы  | 40,61                          | -1,09                      | 5,93                           | 179,5                      |
| N00-N99. Болезни мочеполовой системы  | 54,98                          | 44,97                      | 5,60                           | -100,0                     |
| E00-E90. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ | 30,84                          | 9,27                       | –                              | –                          |

Таблица 4

Параметры моделей зависимости «доза химического вещества из внешней среды – заболеваемость детского населения» (по данным ТФОМС за 2014–2018 гг.)

| Класс заболеваний                                      | Химическое вещество из атмосферного воздуха | Параметры модели |          |       |       |        |
|--|---|------------------|----------|-------|-------|--------|
|  |   | $b_0$            | $b_1$    | $F$   | $R^2$ | $p$    |
| Болезни органов дыхания                                | Никель                                      | -0,023           | 6938,462 | 72,2  | 0,29  | 0,0001 |
|  | Свинец                                      | -4,639           | 17177,6  | 143,2 | 0,52  | 0,0001 |
| Болезни нервной систем                                 | Марганец                                    | -3,058           | 0,867    | 19,1  | 0,16  | 0,0001 |
|  | Фтористые газообразные соединения           | -3,241           | 71,353   | 18,3  | 0,14  | 0,0001 |
| Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани | Свинец                                      | -3,094           | 6078,919 | 52,9  | 0,28  | 0,0001 |
|  | Фенол                                       | -2,824           | 31,241   | 70,2  | 0,31  | 0,0001 |

ния. Исключение составили болезни эндокринной системы, по которым у детского населения территории сравнения не зафиксировано ни одного случая болезни.

Результаты математического моделирования зависимости «экспозиция – ответ» у детского населения позволили установить наличие достоверных прямых причинно-следственных связей: повышения уровня заболеваемости в классе «Болезни органов дыхания» и суммарных доз никеля ( $R^2 = 0,29$ ;  $b_0 = -0,023$ ;  $b_1 = 6938,462$ ;  $p = 0,0001$ ); «Болезни нервной системы» и суммарных доз марганца и свинца ( $R^2 = 0,16-0,56$ ;  $-3,058 \leq b_0 \leq -4,639$ ;  $0,867 \leq b_1 \leq 17177,6$ ;  $p = 0,0001$ ); «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» и суммарных доз фтористых газообразных соединений ( $R^2 = 0,14$ ;  $b_0 = -3,241$ ;  $b_1 = 71,353$ ;  $p = 0,0001$ ); «Болезни мочеполовой системы» и суммарных доз свинца и фенола ( $R^2 = 0,28-0,31$ ;  $-2,824 \leq b_0 \leq -3,094$ ;  $31,241 \leq b_1 \leq 6078,919$ ;  $p = 0,0001$ ) (табл. 4).

**Выводы.** Анализ результатов гигиенической оценки качества атмосферного воздуха и риска развития неканцерогенных эффектов со стороны жизненно важных органов и систем у детей, проживающих в жилой застройке в зоне влияния указанных объектов производства, позволил установить приоритетные химические факторы риска (диалюминий триоксид, взвешенные вещества, фенол и фтористые газообразные соединения), превышающего допустимый уровень до 5,0 раза. Неудовлетворительная гигиеническая ситуация по качеству атмосферного воздуха в жилой застройке может способствовать росту

ассоциированной заболеваемости костно-мышечной системы и мочеполовой системы, что подтверждает прирост первичной заболеваемости детского населения по данным классам болезней и достоверные причинно-следственные связи вероятности повышения уровня заболеваемости и суммарных доз химических веществ при аэрогенном воздействии.

Несмотря на отрицательную динамику первичной заболеваемости за анализируемый период, для классов болезней органов дыхания и нервной системы установлена связь повышения уровня заболеваемости с факторами риска (никелем, марганцем и свинцом). Полученные модели зависимости могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе развития данных заболеваний в последующий период времени.

Таким образом, установленные и параметризованные причинно-следственные связи позволяют прогнозировать у детского населения в зоне экспозиции негативные ответы со стороны критических органов и систем (по классам болезней) для научно обоснованной разработки адекватных мер профилактики, направленных на снижение и предотвращение риск-реализованных негативных последствий со стороны здоровья детского населения регионов с одновременным размещением крупных металлургических и деревообрабатывающих объектов производства.

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Качество среды обитания и риск здоровью населения, проживающего под воздействием выбросов предприятий цветной металлургии и деревообрабатывающей промышленности / С.А. Вековщина, С.В. Клейн, И.Г. Жданова-Заплесвичко, К.В. Четвёркина // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 16–20.
2. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин, С.Л. Авалиани, К.А. Буштуева / под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.
3. Оценка риска неканцерогенных эффектов загрязнения атмосферного воздуха на селитебных территориях города Уральска / А.А. Мамырбаев., Л.Д. Сакебаева, В.М. Сабырахметова, Г.И. Карашова, К.Н. Шаяхметова, Г.А. Умарова // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2016. – Т. 49, № 1. – С. 82–88.
4. 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.
5. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project / R. Beelen, O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z.J. Andersen // Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9919. – P. 785–795. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3
6. Air pollution and child health: prescribing clean air [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2018. – URL: <https://www.who.int/ceh/publications/air-pollution-child-health/en/> (дата обращения: 10.03.2020).
7. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review / T. Götschi, J. Heinrich, J. Sunyer, N. Künzli // Epidemiology. – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 690–701. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318181650f
8. Toxicological profile for manganese: U.S. Department of Health and Human Services. – Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Public Health Service, 2012. – 556 p.
9. Toxicological Profile for Nickel: U.S. Department of Health and Human Services. – Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine, 2005. – 351 p.
10. Toxicological profile for aluminum: U.S. Department of Health and Human Services. – Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Public Health Service, 2008. – 357 p.
11. Draft Toxicological Profile for Chromium: U.S. Department of Health and Human Services. – Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine, 2008. – 610 p.
12. Toxicological Profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine: U.S. Department of Health and Human Services. – Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine, 2003. – 404 p.
13. Петров С.Б. Эколого-эпидемиологическая оценка влияния взвешенных веществ в атмосферном воздухе на развитие болезней системы кровообращения // Экология человека. – 2011. – № 2. – С. 3–7.
14. Макоско А.А., Матешева А.В. О тенденциях распространенности экологически обусловленных заболеваний вследствие техногенного загрязнения атмосферы // Инновации. – 2012. – Т. 168, № 10. – С. 98–105.
15. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Гепатотоксические вещества и современные направления коррекции гепатотоксического действия // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 6. – С. 131–136.
16. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, А.А. Иванова, Р.Н. Терлецкая, С.А. Косова // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 6. – С. 4–9.
17. Effect of manganese exposure on the neuroendocrine system in welders / E.A. Kim, H.-K. Cheong, K.-D. Joo, J.-H. Shin, J.S. Lee, S.-B. Choi, D.M. Kang // Neuro Toxicology. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 263–269. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.07.013
18. Dietert R.R. Developmental immunotoxicology: Focus on health risks // Chem. Res. Toxicol. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 17–23. DOI: 10.1021/tx800198m
19. Долгих О.В., Аликина И.Н., Гусельников М.А. Оценка иммунного статуса детского населения с функциональными нарушениями дыхательной системы, проживающего в зоне аэрогенной экспозиции алюминием // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 5. – С. 44–51.
20. Ягмуров О.Д., Петров Л.В. Морфология острых экзогенных нефротоксических воздействий // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 27–31.
21. Особенности заболеваемости детей, проживающих в зоне влияния предприятий по производству глинозема / О.Ю. Устинова, С.Л. Валина, И.Е. Штина, О.А. Кобякова, В.Г. Макарова // Здоровье населения и среда обитания. – 2019. – № 1. – С. 18–23.

*Землянова М.А., Пережогин А.Н., Кольдибекова Ю.В. Тенденции состояния здоровья детского населения и их связь с основными аэрогенными факторами риска в условиях специфического загрязнения атмосферного воздуха предприятиями металлургического и деревообрабатывающего профиля // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 46–53. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.05*

Research article

## TRENDS DETECTED IN CHILDREN'S HEALTH AND THEIR RELATION WITH BASIC AEROGENIC RISK FACTORS UNDER EXPOSURE TO SPECIFIC AMBIENT AIR CONTAMINATION CAUSED BY METALLURGIC AND WOOD-PROCESSING ENTERPRISES

M.A. Zemlyanova<sup>1</sup>, A.N. Perezhogin<sup>2</sup>, Yu.V. Koldibekova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded by the Labour Red Banner, 78 Trilissera Str., Irkutsk, 664047, Russian Federation

*Industrial objects including metallurgic and wood-processing enterprises that emit hazardous chemicals into ambient air are often located within or close to residential areas; it results in poorer ambient air quality and health disorders caused by it, first of all, among children.*

*Our research objects were chemicals contents in ambient air in a residential area exposed to emissions from metallurgic and wood-processing enterprises (the test territory) and in an area where there were no such productions (the reference territory), and primary morbidity among children in both of them.*

*We determined priority chemical risk factors basing on hygienic assessment of ambient air quality and calculation of risks that non-carcinogenic effects would occur in organs and systems of children who lived in a zone exposed to the given industrial objects. These factors included aluminum oxide, particulate matter, phenol, and gaseous fluorides and their contents were up to 5.0 times higher than permissible levels. We detected negative trends in primary morbidity among children and established authentic models showing dependence between a probable growth in morbidity as per respiratory diseases, diseases of the nervous system, gastric diseases, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, and diseases of the urogenital system and total doses of chemicals under aerogenic exposure. All the above mentioned indicates that poor ambient air quality in a residential area can make for a growth in related morbidity as per the given nosologies.*

*Established and parameterized cause-and-effect relations allow predicting negative responses in critical organs and systems (as per the given nosologies) of exposed children. It provides scientific substantiation for developing relevant prevention activities aimed at reducing and preventing negative consequences for health of children living in regions where large metallurgic and wood-processing enterprises are located.*

**Key words:** *chemical factors in ambient air, ambient air contamination, industrial objects, metallurgic and wood-processing enterprises, non-carcinogenic risks, aerogenic risk factors, critical organs and systems, primary morbidity among children.*

### References

1. Vekovshina S.A., Kleyn S.V., Zhdanova-Zaplevichko I.G., Chetverkina K.V. The quality of environment and risk to health of the population residing under the exposure to emissions from colored metallurgy enterprises and wood processing industry. *Gigiena i sanitaria*, 2018, vol. 97, no. 1, pp. 16–20 (in Russian).
2. Onishchenko G.G., Novikov S.M., Rakhmanin Yu.A., Avaliani S.L., Bushtueva K.A. Osnovy otsenki riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeistvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu [Basics of health risk assessment under exposure to chemicals that pollute the environment]. Moscow, NII ECh i GOS Publ., 2002, 408 p. (in Russian).

© Zemlyanova M.A., Perezhogin A.N., Koldibekova Yu.V., 2020

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

**Aleksei N. Perezhogin** – Head of the Department for Sanitary Protection on a Territory and Monitoring (e-mail: mail@38.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (3952) 24-33-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5678-468X>).

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

3. Mamyrbaev A.A., Sakebaeva L.D., Sabyrakhmetova V.M., Karashova G.I., Shayakhmetova K.N., Umarova G.A. Assessment of risk of non-carcinogenic effects due to the pollution of atmospheric air in residential areas of Uralsk city. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana*, 2016, vol. 49, no. 1, pp. 82–88 (in Russian).
4. 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).
5. Beelen R., Raaschou-Nielsen O., Stafoggia M., Andersen Z.J. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9919, pp. 785–795. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3
6. Air pollution and child health: prescribing clean air. *World Health Organization*, 2018. Available at: <https://www.who.int/ceh/publications/air-pollution-child-health/en/> (10.03.2020).
7. Götschi T., Heinrich J., Sunyer J., Künzli N. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. *Epidemiology*, 2008, vol. 19, no. 5, pp. 690–701. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318181650f
8. Toxicological profile for manganese: U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Public Health Service Publ., 2012, 556 p.
9. Toxicological Profile for Nickel: U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine Publ., 2005, 351 p.
10. Toxicological profile for aluminum: U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Public Health Service Publ., 2008, 357 p.
11. Draft Toxicological Profile for Chromium: U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine Publ., 2008, 610 p.
12. Toxicological Profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine: U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine Publ., 2003, 404 p.
13. Petrov S.B. Ecological and epidemiological estimation of influence of suspended matters in atmospheric air on development of circulatory system diseases. *Ekologiya cheloveka*, 2011, no. 2, pp. 3–7 (in Russian).
14. Makosko A.A., Matesheva A.V. Prevalence trends of environment-related diseases due to the anthropogenic air pollution. *Innovatsii*, 2012, vol. 168, no. 10, pp. 98–105 (in Russian).
15. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Hepatotoxic substances and contemporary trends of hepatotoxic effects correction. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*, 2011, vol. 6, no. 6, pp. 131–136 (in Russian).
16. Baranov A.A., Al'bitskii V.Yu., Ivanova A.A., Terletskaia R.N., Kosova S.A. Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*, 2012, no. 6, pp. 4–9 (in Russian).
17. Kim E.A., Cheong H.-K., Joo K.-D., Shin J.-H., Lee J.S., Choi S.-B., Kang D.M. Effect of manganese exposure on the neuroendocrine system in welders. *Neuro Toxicology*, 2007, vol. 28, no. 2, pp. 263–269. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.07.013
18. Dietert R.R. Developmental immunotoxicology: Focus on health risks. *Chem. Res. Toxicol.*, 2009, vol. 22, no. 1, pp. 17–23. DOI: 10.1021/tx800198m
19. Dolgikh O.V., Alikina I.N., Gusel'nikov M.A. Assessment of immune status in children with functional respiratory system disorders, living in aerogenic aluminium exposure zone. *Permskii meditsinskii zhurnal*, 2019, vol. 36, no. 5, pp. 44–51 (in Russian).
20. Yagmurov O.D., Petrov L.V. Morphology of acute exogenous nephrotoxic injuries. *Nefrologiya*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 27–31 (in Russian).
21. Ustinova O.Yu., Valina S.L., Shtina I.E., Kobayakova O.A., Makarova V.G. Features of children's morbidity living in area of influence enterprises for alumina production. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2019, no. 1, pp. 18–23 (in Russian).

Zemlyanova M.A., Perezhogin A.N., Koldibekova Yu.V. Trends detected in children's health and their relation with basic aerogenic risk factors under exposure to specific ambient air contamination caused by metallurgic and wood-processing enterprises. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 46–53. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.05.eng

Получена: 30.09.2020

Принята: 03.12.2020

Опубликована: 30.12.2020



Научная статья

## МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

О.А. Маклакова<sup>1,2</sup>, Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, Д.А. Кирьянов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, Букирева, 15

Одним из актуальных направлений изучения воздействия факторов среды обитания на здоровье населения является методология оценки риска. Однако в настоящее время остаются мало исследованы вопросы формирования сочетанных заболеваний в условиях хронического неблагоприятного воздействия токсикантов. Проанализированы методические подходы к оценке риска развития коморбидной патологии в условиях многокомпонентного воздействия химических факторов окружающей среды. Для разработки алгоритма по установлению вероятности развития коморбидной патологии проведен анализ научных публикаций о механизмах воздействия техногенных химических веществ на организм и методологии оценки риска здоровью населения. Методические подходы опробованы с помощью методов эпидемиологического, гигиенического анализа, статистической обработки полученных данных при углубленном медико-биологическом исследовании детского населения, проживающего на территории Пермского края, имеющей предприятия химического комплекса.

Предложен системный подход по оценке риска развития коморбидных заболеваний, связанных с комплексным влиянием химических факторов окружающей среды, включающий формирование референтных групп исследования, определение ответов со стороны критических органов, систем путем проведения поэтапного моделирования в системе «химический фактор – маркер экспозиции – маркерный показатель – заболевание», выявление уровня популяционного и индивидуального риска формирования экологически обусловленных сочетанных заболеваний. В результате проведенного анализа на территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами установлены маркерные показатели развития у детей бронхиальной астмы и сочетанных состояний. Показано, что число дополнительных случаев коморбидных состояний, вероятностно связанных с повышенным содержанием в крови исследуемых химических веществ, может составить до 15 %, вклад изучаемых химических соединений в формирование сочетанной патологии достигать 14,2–23,4 %.

Внедрение в практику предложенных методов математического анализа будет способствовать повышению эффективности мероприятий по управлению и минимизации риска здоровью населения на территориях с комбинированным воздействием химических факторов окружающей среды.

**Ключевые слова:** химические факторы, оценка риска, маркер экспозиции, биомаркер эффекта, коморбидная патология, причинно-следственные связи, медико-биологические исследования.

Современные изменения условий среды обитания и негативные тенденции показателей заболеваемости населения Российской Федерации требуют всестороннего изучения факторов, влияющих на состояние здоровья, особенно на территориях промышленно развитых регионов страны [1–4]. Согласно данным клинико-эпидемиологических исследований

на территориях экологического неблагополучия распространённость болезней дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и эндокринной систем у населения в 1,2–2,6 раза выше, а функциональные отклонения со стороны органов и систем встречаются в 1,2–1,4 раза чаще. Показано, что неудовлетворительное состояние окружающей среды входит

© Маклакова О.А., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., 2020

**Маклакова Ольга Анатольевна** – доктор медицинских наук, заведующий консультативно-поликлиническим отделением; доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-80-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

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

**Кирьянов Дмитрий Александрович** – кандидат технических наук, заведующий отделом математического моделирования систем и процессов; доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: kda@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5406-4961>).

в число ведущих факторов снижения продолжительности жизни [2, 4–10]. Не случайно вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, повышения качества жизни и охраны здоровья входят в число ключевых направлений государственной социальной политики в нашей стране.

Одним из важных направлений профилактической медицины является оценка риска здоровью населения. Установление вероятности развития нежелательных эффектов, связанных с действием факторов среды обитания, является основой управления качеством среды обитания и сохранения здоровья населения [11–19]. Следует отметить, что исследования, посвященные оценке риска развития негативных эффектов со стороны здоровья, ориентированы в основном на отдельные заболевания и не всегда учитывают комплексность воздействия химических факторов [4, 6, 17]. Остается проблемой и выбор индикаторных показателей для оценки риска. Одним из наиболее интересных и важных аспектов в этом направлении является понимание патогенетических механизмов, ведущих к нарушению деятельности нескольких органов и систем организма, находящегося под воздействием комплекса химических факторов окружающей среды, длительность влияния которых может быть продолжительной [8, 16, 20–23].

В последнее время вопросам оценки риска развития коморбидной патологии уделяется пристальное внимание. Показано, что в основе многофакторности сопряженной патологии лежат наследственная предрасположенность, метаболические нарушения, хронические инфекции, социальные причины и факторы внешней среды. Совместное существование нескольких заболеваний изменяет патофизиологическое течение и искажает клинические проявления каждого из них, что обуславливает тяжесть состояния, а в зрелом возрасте приводит к смертельному исходу<sup>1</sup> [24–28]. За последние десятилетия предложены различные шкалы выявления сочетанной патологии преимущественно у взрослого населения, которые используются в клинической практике для определения тяжести состояния и прогнозирования неблагоприятных исходов [25]. В настоящее время недостаточно проведено исследований, посвященных изучению механизмов влияния факторов окружающей среды на развитие коморбидных состояний и оценки риска развития сопряженной патологии, ассоциированной с действием токсикантов.

**Цель работы** – совершенствование методических подходов к оценке риска развития коморбидной патологии в условиях многокомпонентного воздействия химических факторов окружающей среды.

**Материалы и методы.** Для разработки алгоритма по установлению вероятности развития комор-

бидной патологии проработаны литературные данные о механизмах воздействия техногенных химических веществ на организм и методологии оценки риска здоровью населения при негативном влиянии факторов окружающей среды. Апробация методических подходов проведена с помощью методов эпидемиологического, гигиенического анализа, статистической обработки полученных данных при углубленном медико-биологическом исследовании детского населения, проживающего на территории Пермского края, на которой расположены предприятия химического комплекса, производящего продукты органического синтеза. На территории сравнения отсутствовали крупные промышленные предприятия.

**Результаты и их обсуждение.** В соответствии с основополагающими документами оценка риска здоровью населения включала системное рассмотрение всех аспектов влияния вредного фактора на здоровье человека. Рассматривали четыре основных этапа, позволяющих выявить возможности развития определенных негативных эффектов при воздействии химического вещества, обнаруженного в объектах окружающей среды.

На этапе идентификации опасности проводилось определение перечня вредных химических веществ, при действии которых могут формироваться нарушения здоровья у населения. Выявляли критические органы и системы, подверженные негативному влиянию установленных факторов риска с учетом сценария воздействия. Выявление источников загрязнения и оценка качества объектов окружающей среды осуществлялось по данным анализа статистических отчетных форм (форма 2-ТП (воздух)). Учитывали результаты мониторинга, проводимого Росгидрометом и территориальным отделом Управления Роспотребнадзора, и натурные исследования качества среды обитания. Установлено, что за пятилетний период на территории наблюдения регистрировались превышения гигиенических нормативов в атмосферном воздухе формальдегида (13,3 ПДК<sub>сс</sub>), бензола (до 7,7 ПДК<sub>сс</sub>), фенола (до 3,5 ПДК<sub>сс</sub>) и взвешенных частиц (до 4,2 ПДК<sub>мп</sub>). Кроме того, метиловый спирт определялся в 1/3 проб (до 0,06 ПДК<sub>мп</sub>).

На следующем этапе при оценке экспозиции рассчитывались и анализировались показатели риска негативных эффектов при многосредовом многокомпонентном поступлении химических веществ (коэффициент и индекс опасности). Это позволило идентифицировать приоритетные химические факторы неприемлемого уровня риска для здоровья экспонированного населения и установить поражаемые органы и системы в результате их действия. На территории наблюдения получены недопустимые уровни риска заболеваний органов дыхания ( $HI_{ch}$  до 13,3), связанные с длительной экспозицией

<sup>1</sup> Исаева Р.Б. Особенности сочетанной хронической патологии у детей в экологически неблагоприятных регионах Приаралья: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 48 с.

взвешенных веществ ( $HQ_{ch}$  до 9,6); патологии центральной нервной ( $HI_{ch}$  до 6,4) и сердечно-сосудистой системы ( $HI_{ch}$  до 5,1), обусловленные хроническим воздействием бензола ( $HQ_{ch}$  до 4,25) и фенола ( $HQ_{ch}$  до 1,7); иммунной патологии ( $HI_{ch}$  до 7,6), связанные с длительной экспозицией бензола и формальдегидом ( $HQ_{ch}$  до 3,3).

О реализации риска здоровью на популяционном уровне свидетельствовали данные структурно-динамического анализа заболеваемости и смертности. Источник – официально статистическая отчетность (форма 12 федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации») и сведения об обращении за медицинской помощью по данным Территориального фонда обязательного медицинского страхования. Количественными параметрами связи заболеваемости и действующих химических факторов риска является относительный риск. За период наблюдения на исследуемой территории динамический анализ статистических данных показал, что у детского населения по классу «Болезни органов дыхания» темп прироста первичной заболеваемости составил 30,5 %, а впервые установленная заболеваемость кардиоваскулярной патологии увеличилась в 6,4 раза (до 14,79 ‰). Количество детей с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, выявленных впервые, увеличилось в 1,2–42,8 раза. Проведенный эпидемиологический анализ позволил выявить наличие причинно-следственной связи между воздействием исследуемых химических факторов окружающей среды и возникновением болезней органов дыхания ( $OR = 1,97$ ), заболеваний желудочно-кишечного тракта ( $OR = 1,7$ ) и патологии нервной системы ( $OR = 3,6$ ).

Для установления и количественной оценки связи вероятности развития коморбидной патологии у населения селитебной территории с многокомпонентным воздействием химических веществ проводилось углубленное исследование референтных групп. На начальном этапе исследования осуществлялось обоснование маркеров экспозиции путем построения моделей нелинейной логистической регрессии<sup>2</sup> с учетом полученных достоверных связей концентрации химического вещества в крови с его экспозицией в атмосферном воздухе:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 a)}}, \quad (1)$$

где  $p$  – вероятность отклонения исследуемого химического соединения в крови от норматива;

$a$  – поступившая доза химического соединения из атмосферном воздухе, мг/(кг·сут);

$e$  – экспонента, показательная функция с основанием, равным иррациональному числу;

$b_0, b_1$  – параметры математической модели.

Выявлено, что содержание бензола, фенола, формальдегида и метилового спирта в крови обследованного детского населения имело статистически значимые причинно-следственные связи с дозой исследуемых химических соединений, поступающих из атмосферного воздуха ( $R^2 = 0,18-0,30$ ;  $31,97 \leq F \leq 99,71$ ;  $p = 0,0001-0,0005$ ), что позволило рассматривать в дальнейшем повышенные концентрации этих веществ как маркеры экспозиции.

При медико-биологическом обследовании населения предусматривалась обязательная оценка состояния критических органов и систем, подверженных негативному влиянию установленных химических факторов риска. Установление заболеваний осуществлялось на основании результатов клинико-функциональных и лабораторных методов исследования. При выявлении наличия связи с экспозицией химического соединения нозологических форм заболеваний, учитывались диагнозы, имеющие частоту встречаемости значимо выше неэкспонируемой группы ( $p \leq 0,05$ ) и соответствующие нарушениям со стороны поражаемых органов и систем организма.

При обосновании биомаркеров эффекта учитывались лабораторные и функциональные показатели, отражающие нарушения со стороны критических органов и систем и имеющие значимые отклонения от физиологических норм и средних значений показателей сравниваемой группы с частотой встречаемости более 5 %. В дальнейшем связь между фактором и биомаркером устанавливалась с помощью логистической модели:

$$p_j^z = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_i)}}, \quad (2)$$

где  $p_j^z$  – вероятность отклонения от нормативных уровней  $j$ -го биомаркера под воздействием  $i$ -го фактора;

$e$  – экспонента, показательная функция с основанием, равным иррациональному числу;

$b_0, b_1$  – параметры математической модели;

$x_i$  – значение  $i$ -го химического фактора.

Кроме того, определялась связь между биомаркером и заболеванием, которая в общем виде описывается формулой

$$p_j^y = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 z_j)}}, \quad (3)$$

где  $p_j^y$  – вероятность развития  $k$ -го заболевания в зависимости от значения  $j$ -го биомаркера;

$e$  – экспонента, показательная функция с основанием, равным иррациональному числу;

$b_0, b_1$  – параметры математической модели;

$z_j$  – значение  $j$ -го биомаркера.

В случае воздействия комплекса факторов вероятность отклонения от нормы  $j$ -го биомаркера равна

<sup>2</sup> Четыркин Е.М. Статистические методы прогнозирования. – М.: Статистика, 1977. – 356 с.

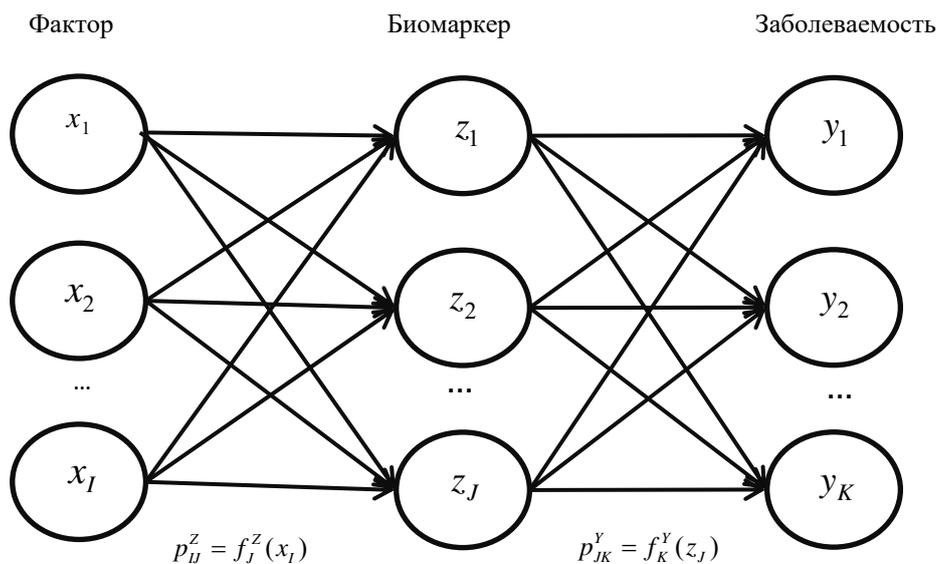


Рис. Графическое представление анализа связей показателей коморбидной патологии

$$p_j^z = 1 - \prod_i (1 - p_{ij}^z), \quad (4)$$

где  $p_j^z$  – вероятность отклонения от нормы  $j$ -го биомаркера.

Комплексное влияние биомаркеров на вероятность развития  $k$ -го заболевания описывалось формулой

$$p_k^y = 1 - \prod_j (1 - p_j^z p_{jk}^y), \quad (5)$$

где  $p_k^y$  – вероятность развития  $k$ -го заболевания.

В целом проведение в системе «маркер экспозиции – лабораторный / функциональный показатель ответа (биомаркер) – заболевание» последовательного моделирования зависимостей позволяло выявить закономерности формирования заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии (рисунок).

В дальнейшем вероятность коморбидного развития заболеваний  $p^y$  определялась по формуле

$$p^y = \prod_k p_k^y. \quad (6)$$

На заключительном этапе, используя формулу (4) и подставляя (5) в (6), получена общая формула для определения вероятности сопряженного развития заболеваний:

$$p^y = \prod_k (1 - \prod_j (1 - (1 - \prod_i (1 - p_{ij}^z)) p_{jk}^y)). \quad (7)$$

В процессе проведения регрессионного анализа осуществлялась оценка адекватности и достоверности полученных моделей методом однофакторного дисперсионного анализа, учитывались величина критерия Фишера с 95%-ным уровнем значимости,

коэффициент детерминации ( $R^2$ ) и  $t$ -критерий Стьюдента для уровня значимости  $p \leq 0,05$ .

Для выделения биомаркеров эффекта, являющихся ответом на повышенные уровни техногенных химических соединений и образующих патогенетически оправданные связи, проводился сравнительный анализ внутренних связей в системе «маркер экспозиции – лабораторный / функциональный показатель ответа» отдельно для экспонированного и неэкспонированного населения.

По данным проведенного последовательного моделирования на исследуемой территории установлены биомаркеры и причинно-следственные зависимости, характеризующие обусловленность развития коморбидных заболеваний. С последними патогенетически связано отклонение маркерных показателей при повышенном уровне органических предельных спиртов, альдегидов и взвешенных веществ. На территории многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха преимущественно предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами выявлены следующие маркерные показатели развития негативных эффектов в виде бронхиальной астмы ( $P^y = 0,13-0,29$ ) и сопутствующего астеноневротического синдрома ( $P^y = 0,38-0,47$ ): индекс алергизации, связанный с повышенной концентрацией формальдегида в крови ( $R^2 = 0,52; F = 193,67; p = 0,0001$ ); повышение содержание ионизированного кальция, обусловленное увеличением в крови уровня фенола ( $R^2 = 0,52; F = 193,67; p = 0,0001$ ), активность креатинфосфокиназы, связанная с повышением концентрации в крови фенола и формальдегида ( $R^2 = 0,59-0,69; 533,28 \leq F \leq 1028,48; p = 0,0001$ ), С-реактивного белка – с увеличением в крови содержания бензола ( $R^2 = 0,42; F = 233,0; p = 0,0001$ ). Снижение активности супероксиддисмутазы обусловлено повышением уровня в крови формальдегида,

бензола, фенола ( $R^2 = 0,38-0,69$ ;  $188,63 \leq F \leq 287,67$ ;  $p = 0,0001$ ) и в атмосферном воздухе среднесуточного содержания взвешенных частиц ( $R^2 = 0,53$ ;  $F = 291,03$ ;  $p = 0,0001$ ); снижение по данным спирографии жизненной емкости легких, зависящее от увеличения в крови метилового спирта ( $R^2 = 0,41$ ;  $F = 108,64$ ;  $p = 0,0001$ ), и максимальной объемной скорости в момент 25%-ного форсированного выдоха, обусловленное повышением уровня бензола и фенола в крови ( $R^2 = 0,48-0,65$ ;  $324,95 \leq F \leq 613,16$ ;  $p = 0,0001$ ); повышение среднего систолического давления в легочной артерии, связанное с увеличением в крови концентрации фенола ( $R^2 = 0,83$ ;  $F = 793,33$ ;  $p = 0,0001$ ) и в атмосферном воздухе среднесуточного содержания взвешенных частиц ( $R^2 = 0,25$ ;  $F = 42,13$ ;  $p = 0,0001$ ), показателя кардиоритмографии – вариационного размаха, связанного с повышенным уровнем фенола в крови ( $R^2 = 0,58$ ;  $F = 485,6$ ;  $p = 0,0001$ ). Установлено, что число дополнительных случаев данных коморбидных состояний, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови метилового спирта, формальдегида, бензола, фенола и повышенным уровнем в атмосферном воздухе взвешенных веществ, может составить 14 %. Вклад изучаемых химических соединений в формирование сочетанной патологии может достигать 23,4 %.

Маркерными показателями развития бронхиальной астмы ( $R^y = 0,13-0,29$ ) и функциональной патологии пищеварительного тракта ( $R^y = 0,58-0,77$ ), ассоциированных с аэрогенным загрязнением органическими предельными спиртами, альдегидами и взвешенными веществами, являются кроме повышения индекса аллергизации, содержания ионизированного кальция, креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, уровня систолического давления в легочной артерии, вариационного размаха, снижения активности супероксиддисмутазы, показателей спирографического исследования (жизненной емкости легких и максимальной объемной скорости в момент 25%-ного форсированного выдоха), также повышение содержания общего билирубина при увеличении в крови уровня бензола, фенола, формальдегида и метилового спирта ( $R^2 = 0,32-0,61$ ;  $58,93 \leq F \leq 517,70$ ;  $p = 0,0001$ ). Количество дополнительных случаев бронхиальной астмы и сопутствующей функцио-

нальной патологии желудочно-кишечного тракта, вероятно связанных с повышенным содержанием в крови метилового спирта, формальдегида, бензола, фенола и уровнем в атмосферном воздухе взвешенных веществ, может составить 15 %, вклад изучаемых химических соединений в формирование сочетанной патологии достигать 14,2 %.

Полученные данные позволяют в дальнейшем разработать индивидуальные профилактические программы, основанные на установленных общих патогенетических механизмах развития бронхиальной астмы и сопряженных астеноневротического синдрома, функциональной патологии пищеварительной системы.

**Выводы.** Практическое применение предложенных методических подходов для оценки риска развития коморбидных состояний при многокомпонентном воздействии химических факторов окружающей среды позволяет устанавливать связи в системе «среда обитания – здоровье населения», прогнозировать популяционный и индивидуальный риск формирования экологически обусловленных заболеваний, что является обязательной частью системы доказательств причинения вреда здоровью при проведении санитарно-эпидемиологических исследований, экспертиз и расследований.

Изучение механизмов формирования сочетанных заболеваний в условиях негативного многокомпонентного влияния химических факторов с помощью предложенного алгоритма оценки риска позволяет выделить ключевые звенья в патогенезе развития этих состояний, что может служить основой при разработке медико-профилактических программ.

В целом использование предложенных методов математического анализа направлено на повышение эффективности мероприятий по управлению и минимизации риска здоровью населения на территориях с комбинированным воздействием химических соединений окружающей среды.

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

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

### Список литературы

1. Комплексная оценка состояния окружающей среды промышленного города / О.В. Клепиков, А.С. Самойлов, И.Б. Ушаков, В.И. Попов, С.А. Куролап // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 8. – С. 686–692.
2. Лещук С.И., Суркова И.В., Сенкевич Н.В. Взаимосвязь загрязнения окружающей среды и экологически обусловленной заболеваемости населения на территории техногенного загрязнения // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия «Естественные науки». – 2017. – № 2. – С. 110–117.
3. Оценка и прогноз экологической ситуации в Санкт-Петербурге по показателям загрязнения атмосферного воздуха и изменения здоровья населения / В.Н. Мовчан, П.С. Зубкова, И.К. Калинина, М.А. Кузнецова, Н.А. Шейнерман // Вестник Санкт-Петербургского университета. Науки о Земле. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 178–193.
4. Оценка обусловленности заболеваемости населения города Самары воздействием факторов среды обитания / Н.А. Мешков, Е.А. Вальцева, Ю.И. Баева, Е.А. Крылицына // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2017. – Т. 19, № 2 (2). – С. 300–306.
5. Пичужкина Н.М., Чубирко М.И., Михалькова Е.В. Социально-гигиенические аспекты экологически обусловленных заболеваний // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 19–22.

6. Табакаев М.В., Артамонова Г.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди городского населения // Вестник РАМН. – 2014. – № 3–4. – С. 55–60.
7. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.
8. Шевчук Л.М., Дзержинская Н.А. Особенности формирования динамических процессов состояния здоровья населения в условиях многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 25–28.
9. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2016. – URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204585> (дата обращения: 02.09.2020).
10. What we breathe impacts our health: improving understanding of the link between air pollution and health / J.J. West, A. Cohen, F. Dentener, B. Brunekreef, T. Zhu, B. Armstrong, M.L. Bell, M. Brauer [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2016. – Vol. 17, № 50 (10). – P. 4895–4904. DOI: 10.1021/acs.est.5b03827
11. Заводова Е.И., Оськина О.Ф. Комплексная гигиеническая оценка состояния здоровья населения и факторов среды обитания // Санитарный врач. – 2015. – № 4. – С. 43–46.
12. Клейн С.В., Вековщина С.А., Сбоев А.С. Приоритетные факторы риска питьевой воды и связанный с этим экономический ущерб // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 10–14.
13. Конькова М.Н., Спиринов В.Ф. Уровни индивидуальных рисков здоровью детей-дошкольников в зависимости от территории проживания // Санитарный врач. – 2018. – № 5. – С. 41–45.
14. Ломов О.П. Риск здоровью и смерти как критерий оценки общественного здоровья // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – Т. 67, № 2. – С. 35–39.
15. К вопросу о применении прогнозирования эволюции риска здоровью в гигиенических оценках / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, И.В. Май, Д.А. Кирьянов // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 106–112.
16. Научно-методические подходы к проведению исследования для установления связи нарушений здоровья населения с многосредовым воздействием химических факторов в зоне влияния предприятий по производству алюминия и целлюлозно-бумажной промышленности / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, А.Н. Перегожин, И.Г. Жданова-Заплесвичко // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – Т. 294, № 9. – С. 29–32.
17. Mezynska M., Brzóska M. Environmental exposure to cadmium – a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies // Environmental Science and Pollution Research. – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 3211–3232. DOI: 10.1007/s11356-017-0827-z
18. Peden D.B. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 213–219. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.003
19. Risk of concentrations of major air pollutants on the prevalence of cardiovascular and respiratory diseases in urbanized area of Kuala Lumpur, Malaysia / M.A.B.A. Tajudin, F. Khanb, W.R.W. Mahiyuddin, R. Hodd, M.T. Latif, A.H. Hamid, S.A. Rahman, M. Sahani // Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2019. – Vol. 171. – P. 290–300. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.057
20. Zhang K., Batterman S. Air pollution and health risk due to vehicle traffic // Science of The Total Environment. – 2013. – Vol. 15. – P. 307–316. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.074
21. Гигиеническое обоснование факторов риска здоровью населения территорий с развитой нефтепереработкой / А.Б. Бакиров, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев, Н.Р. Рахматуллин // Безопасность здоровья человека. – 2016. – № 1. – С. 41–49.
22. Оценка воздействия нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности на эколого-гигиеническое состояние объектов окружающей среды и здоровье населения (обзор литературы) / З.Б. Бактыбаева, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев, Н.Р. Рахматуллин // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 4. – С. 12–26.
23. Relationships between indicators of cardiovascular disease and intensity of oil and natural gas activity in Northeastern Colorado / L.M. McKenzie, J.Crooks, J.L. Peel, B.D. Blair, S. Brindley, W.B. Allshouse, S. Malin, J.L. Adgate // Environmental Research. – 2019. – Vol. 170. – P. 56–64. DOI: 10.1016/j.envres.2018.12.004
24. Гудков Р.А., Коновалов О.Е. Причины и факторы риска сочетанной патологии у детей // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – № 2. – С. 144–152.
25. Журавлев Ю.И., Тхорикова В.Н. Современные проблемы измерения полиморбидности // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 154, № 11. – С. 214–219.
26. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K. Barnett, S.W. Mercer, M. Norbury, G. Watt, S. Wyke, B. Guthrie // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9836. – P. 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 60240-2
27. Combined effects of air pollution and allergens in the city of Rome / A.Di Menno di Bucchianico, M.A. Brighetti, G. Cattani, C. Costa, M. Cusano, V. De Gironimo, F. Froio, R. Gaddi [et al.] // Urban Forestry & Urban Greening. – 2019. – Vol. 379. – P. 13–23. DOI: 10.1016/j.ufug.2018.04.001
28. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Guthrie, M.T. James, H. Quan, M. Fortin, S.W. Klarenbach, P. Sargious [et al.] // Kidney International. – 2015. – Vol. 88, № 4. – P. 859–866. DOI: 10.1038/ki.2015.228

*Махлакова О.А., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А. Методические аспекты оценки риска развития коморбидной патологии в условиях воздействия химических факторов окружающей среды // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 54–61. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.06*

Research article

## METHODICAL ASPECTS IN ASSESSING RISKS OF COMORBID PATHOLOGY OCCURRENCE UNDER EXPOSURE TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL FACTORS

O.A. Maklakova<sup>1,2</sup>, N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, D.A. Kiryanov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Perm State University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

*Risk assessment methodology is a promising trend in examining effects produced by environmental factors on population health. However, at present little attention has been paid to issues related to comorbid pathologies occurrence under chronic exposure to toxicants.*

*Our research goal was to improve methodic approaches to assessing risks of co-morbid pathology occurrence under exposure to multi-component chemical factors in the environment.*

*Data and methods. To develop an algorithm for establishing a probability that comorbid pathology would occur, we analyzed scientific publications that focused on effects produced by technogenic chemicals on a body and health risk assessment methodology. Methodic approaches were tested with epidemiologic hygienic analysis techniques and statistical processing of data obtained via profound medical and biological examination of children living in Perm region where chemical enterprises were located.*

*Results. We suggested a systemic approach to assessing risks of co-morbid pathologies caused by complex exposure to chemical environmental factors; the approach includes reference groups creation; determining responses in critical organs and systems via stage-by-stage modeling within «chemical factor – exposure marker – marker parameter – disease» system; determining population and individual risks of environmentally induced comorbid diseases. The performed analysis allowed establishing marker parameters of bronchial asthma and comorbid pathologies occurrence in children living on a territory with multi-component contamination of ambient air predominantly with saturated spirits, aldehydes, and particulate matter. It was shown that a number of additional comorbid diseases that were probabilistically related to increased chemicals contents in the examined children's blood could amount up to 15 %, and a contribution made by the examined chemicals into comorbid pathology occurrence would reach 14.2–23.4 %.*

*Implementation of mathematical analysis procedures outlined in the present work will make for higher efficiency of activities aimed at managing and minimizing health risks for people living under combined exposure to chemical environmental factors.*

**Key words:** chemical factors, risk assessment, exposure marker, biomarker of an effect, comorbid pathology, cause-and-effect relations, medical and biological examinations.

### References

1. Klepikov O.V., Samoilov A.S., Ushakov I.B., Popov V.I., Kurolap S.A. Comprehensive assessment of the state of the environment of the industrial city. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 8, pp. 686–692 (in Russian).
2. Leshchuk S.I., Surkova I.V., Senkevich N.V. Interrelation of environmental pollution and environmentally caused morbidity in the territory of technogenic pollution. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Seriya «Estestvennye nauki»*, 2017, no. 2, pp. 110–117 (in Russian).
3. Movchan V.N., Zubkova P.S., Kalinina I.K., Kuznetsova M.A., Sheinerman N.A. Assessment and forecast of the ecological situation in St. Petersburg in terms of air pollution and public health indicators. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Nauki o Zemle*, 2018, vol. 63, no. 2, pp. 178–193 (in Russian).
4. Meshkov N.A., Val'tseva E.A., Baeva Yu.I., Krylitsyna E.A. Assessment the conditionality of Samara city population incidence under the influence of environmental factors. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2017, vol. 19, no. 2 (2), pp. 300–306 (in Russian).
5. Pichuzhkina N.M., Chubirko M.I., Mikhail'kova E.V. Socially-hygienic aspects of environment-related diseases. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*, 2018, vol. 21, no. 4, pp. 19–22 (in Russian).

© Maklakova O.A., Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., 2020

**Olga A. Maklakova** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Advisory and Polyclinic Department, Associate Professor at Department for Human Ecology and Life Safety (e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-80-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

**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>).

**Dmitrii A. Kiryanov** – Candidate of Technical Sciences, Head of the Department of Mathematical Modeling of Systems and Processes; Associate Professor at Department for Human Ecology and Life Safety (e-mail: kda@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5406-4961>).

6. Tabakaev M.V., Artamonova G.V. Particulate matter air pollution effects on the incidence of heart diseases among the urban population. *Vestnik RAMN*, 2014, no. 3–4, pp. 55–60 (in Russian).
7. Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoi ekspozitsii khimicheskikh elementov [Hygienic indication of consequences for health under environmental exposure to chemical factors]. Perm', Knizhnyi format Publ., 2011, 532 p. (in Russian)
8. Shevchuk L.M., Dzerzhinskaya N.A. Peculiarities of dynamic health processes formation within a multicomponent air pollution. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 25–28 (in Russian).
9. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. *World Health Organization*, 2016. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204585> (02.09.2020).
10. West J.J., Cohen A., Dentener F., Brunekreef B., Zhu T., Armstrong B., Bell M.L., Brauer M. [et al.]. What we breathe impacts our health: improving understanding of the link between air pollution and health. *Environ. Sci. Technol*, 2016, vol. 17, no. 50 (10), pp. 4895–4904. DOI: 10.1021/acs.est.5b03827
11. Zavodova E.I., Os'kina O.F. Complex hygienic assessment of health and environmental factors. *Sanitarnyi vrach*, 2015, no. 4, pp. 43–46 (in Russian).
12. Kleyn S.V., Vekovshina S.A., Sboev A.S. Priority risk factors of drinking water and the related with it economical loss. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 10–14 (in Russian).
13. Kon'kova M.N., Spirin V.F. The levels of individual risks to the health of children depending on area of residence. *Sanitarnyi vrach*, 2018, no. 5, pp. 41–45 (in Russian).
14. Lomov O.P. Health and mortality risk as an assessment criteria of public health. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2018, vol. 67, no. 2, pp. 35–39 (in Russian).
15. Zaitseva N.V., Shur P.Z., May I.V., Kir'yakov D.A. On the question of the application of the prediction of the evolution of health risk in hygienic assessments. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 106–112 (in Russian).
16. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Peregozhin A.N., Zhdanova-Zaplesvichko I.G. Scientific and methodological approaches to conducting the research for communication of health infringement with the multi-medical influence of chemical factors in the zone of influence of enterprises on production of aluminum and pulp and paper industry. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2017, vol. 294, no. 9, pp. 29–32 (in Russian).
17. Mezynska M., Brzóska M. Environmental exposure to cadmium – a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, vol. 25, no. 4, pp. 3211–3232. DOI: 10.1007/s11356-017-0827-z
18. Peden D.B. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, vol. 115, no. 2, pp. 213–219. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.003
19. Tajudin M.A.B.A., Khanb F., Mahiyuddin W.R.W., Hodd R., Latif M.T., Hamid A.H., Rahman S.A., Sahani M. Risk of concentrations of major air pollutants on the prevalence of cardiovascular and respiratory diseases in urbanized area of Kuala Lumpur, Malaysia. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, vol. 171, pp. 290–300. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.057
20. Zhang K., Batterman S. Air pollution and health risk due to vehicle traffic. *Science of the Total Environment*, 2013, vol. 15, pp. 307–316. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.074
21. Bakirov A.B., Suleimanov R.A., Valeev T.K., Rakhmatullin N.R. Hygienic substantiation of risk factors to health of the population of territories with the developed oil refining. *Bezopasnost' zdorov'ya cheloveka*, 2016, no. 1, pp. 41–49 (in Russian).
22. Baktybaeva Z.B., Suleimanov R.A., Valeev T.K., Rakhmatullin N.R. Evaluation of oil refining and petrochemical industry impact on environmental and hygienic state of environmental objects and population health (literature review). *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2018, no. 4, pp. 12–26 (in Russian).
23. McKenzie L.M., Crooks J., Peel J.L., Blair B.D., Brindley S., Allshouse W.B., Malin S., Adgate J.L. Relationships between indicators of cardiovascular disease and intensity of oil and natural gas activity in Northeastern Colorado. *Environmental Research*, 2019, vol. 170, pp. 56–64. DOI: 10.1016/j.envres.2018.12.004
24. Gudkov R.A., Konovalov O.E. Reasons and risk factors of the combined pathology in children. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*, 2016, no. 2, pp. 144–152 (in Russian).
25. Zhuravlev Yu.I., Tkhorikova V.N. Sovremennye problemy izmereniya polimorbidnosti [Contemporary issues related to measuring polymorbidity]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 2013, vol. 154, no. 11, pp. 214–219 (in Russian).
26. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, 2012, vol. 380, no. 9836, pp. 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
27. Menno di Bucchianico A.Di, Brighetti M.A., Cattani G., Costa C., Cusano M., De Gironimo V., Froio F., Gaddi R. [et al.]. Combined effects of air pollution and allergens in the city of Rome. *Urban Forestry & Urban Greening*, 2019, vol. 379, pp. 13–23. DOI: 10.1016/j.ufug.2018.04.001
28. Tonelli M., Wiebe N., Guthrie B., James M.T., Quan H., Fortin M., Klarenbach S.W., Sargious P. [et al.]. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease. *Kidney International*, 2015, vol. 88, no. 4, pp. 859–866. DOI: 10.1038/ki.2015.228

Maklakova O.A., Zaitseva N.V., Kiryanov D.A. Methodical aspects in assessing risks of comorbid pathology occurrence under exposure to chemical environmental factors. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 54–61. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.06.eng

Получена: 12.08.2020

Принята: 05.11.2020

Опубликована: 30.12.2020

Научная статья

## ЭМЕРДЖЕНТНОСТЬ И ВАРИАТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ПОГОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ОЖИДАЕМУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С УЧЁТОМ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ РЕГИОНОВ ПО СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИМ И САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ ДЕТЕРМИНАНТАМ

Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, С.В. Клейн<sup>1</sup>, Д.А. Кирьянов<sup>1,2</sup>, М.В. Глухих<sup>1</sup>, М.Р. Камалтдинов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

*Настоящее исследование посвящено оценке влияния погодно-климатического фактора на ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ) населения Российской Федерации на фоне комплекса социально-экономических и санитарно-эпидемиологических детерминант. Для оценки влияния данного фактора на ОПЖ применена математическая модель, основанная на нейронных сетях.*

*Установлено, что за период 2010–2018 гг. климат в большинстве субъектов РФ изменился в сторону увеличения среднемесячных температур (отклонения от среднемноголетних температур воздуха за июль составили +1,2 °С, за январь – +1,5 °С), изменения режима выпадения осадков (отклонения осадков в июле составили –1,9 %, в январе – +13,0 %). Получено, что наибольшее прямое влияние на рост ОПЖ оказывает «среднемесячная температура воздуха за июль»: так, увеличение данного показателя на 1 % обеспечивает рост ОПЖ на 1,7 дня.*

*Наиболее значимым фактором, приводящим к снижению ОПЖ, являлся показатель «среднемесячное количество осадков за январь», увеличение которого на 1 % обуславливало снижение ОПЖ на 0,12 дня. Показано, что математическое ожидание вариативности потерь ОПЖ в субъектах РФ, полученное на основе 85 сценариев погодно-климатических условий, составило от –4,2 до –348,7 дня. В целом по РФ средневзвешенное по численности населения значение климатоассоциированных потерь ОПЖ составило 191,7 дня. Установлено, что климатоассоциированные потери ОПЖ в субъектах Северного Кавказа достоверно ниже, чем в регионах умеренной зоны с атлантико-континентальным и континентальным климатом (в 1,6 и 1,8 раза соответственно). При сравнительном анализе потерь ОПЖ от влияния климата в субъектах РФ, типизированных по социально-экономическим показателям, выявлены достоверные различия между отдельными группами регионов ( $p = 0,006–0,01$ ). Достоверных различий по климато-ассоциированным потерям ОПЖ среди групп регионов с различным уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия не установлено.*

**Ключевые слова:** *ожидаемая продолжительность жизни, климат, погодно-климатический фактор, глобальное изменение климата, искусственные нейронные сети, факторный анализ, население РФ, демографическая политика РФ.*

© Зайцева Н.В., Клейн С.В., Кирьянов Д.А., Глухих М.В., Камалтдинов М.Р., 2020

**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>).

**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>).

**Кирьянов Дмитрий Александрович** – кандидат технических наук, заведующий отделом математического моделирования систем и процессов; доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: kda@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5406-4961>).

**Глухих Максим Владиславович** – аспирант, младший научный сотрудник (e-mail: gluhih@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-8306>).

**Камалтдинов Марат Решидович** – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник с исполнением обязанностей заведующего лабораторией ситуационного моделирования и экспертно-аналитических методов управления (e-mail: kmr@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0969-9252>).

Зарубежные и отечественные исследования последствий глобальных изменений климата отражают их существенное влияние на здоровье населения. При этом в публикациях приводятся значительное количество фактов, подтверждающих прямое и косвенное, но в большинстве своем негативное воздействие исследуемых процессов на здоровье человека.

Главные тезисы докладов, составленных Межправительственной группой экспертов по изменению климата (МГЭИК), гласят, что за период чуть более ста лет увеличение глобальной температуры составило около 1,0 °С; увеличение среднемирового уровня моря обусловлено потеплением мирового океана и таянием ледников и снега; по этой же причине происходит уменьшение запасов питьевой воды. К одной из основных причин потепления эксперты относят повсеместное увеличение выбросов парниковых газов в результате индустриализации многих стран, при этом основные прогнозные оценки на текущее столетие ограничиваются 1,5–2,0 °С [1, 2].

Данная проблема актуальна для всех стран, в том числе и для РФ, в связи с чем в 2004 г. был ратифицирован Киотский протокол, а в 2016 г. – подписано Парижское соглашение (пока не вступившее в силу)<sup>1</sup> [3]. Данные международные договоры основаны на Рамочной конвенции Организации Объединенных Наций об изменении климата, основной целью которой является снижение эмиссии парниковых газов для стабилизации климатической системы, что позволяет снизить риски для человечества в целом<sup>2</sup>.

На национальном уровне в Российской Федерации действует Климатическая доктрина, целью которой ставится «... обеспечение безопасного и устойчивого развития РФ, включая институциональный, экономический, экологический и социальный, в том числе *демографический*, аспекты развития в условиях изменяющегося климата...»<sup>3</sup>. Помимо климатической доктрины в РФ реализуется ряд экологических проектов, которые могут помочь в решении проблемы изменяющегося климата. В частности, национальный проект «Экология» направ-

лен на снижение совокупного объема выбросов к 2024 г. на 22,0 % в крупных промышленных центрах, что в свою очередь минимизирует риски здоровью и снизит медико-демографические потери<sup>4</sup>.

Согласно «Докладу Росгидромета о климатических рисках на территории РФ» потепление климата в России происходит значительно быстрее (в 2,5 раза), чем в среднем по миру. Наиболее интенсивно данный процесс происходит в арктической и субарктической зонах РФ. Кроме повышения температуры приземной атмосферы происходит изменение количества осадков, особенно зимних и весенних, в восточных и северных регионах страны, где ожидается их значительный рост на протяжении текущего столетия<sup>5</sup>.

В докладе также упоминается растущая угроза опасных погодных и климатических явлений, на которые приходится до 90,0 % наиболее ощутимых экономических потерь. Судя по приводимой в документе статистике, число таких явлений заметно выросло от 150–200 в 1990–2000 гг. до 250–300 в последующие годы с тенденцией к их росту. Помимо увеличения частоты паводков, наводнений, засух и других опасных природных явлений, возрастает их интенсивность, приводя к еще большему экономическому и демографическому бремени от климатического фактора. Кроме того, ожидается повсеместное увеличение продолжительности волн тепла с одновременным сокращением волн холода.

Выводы о влиянии погодно-климатического фактора на здоровье населения сопряжены с высоким уровнем неопределенности и позволяют дать лишь приблизительные оценки, так как большинство изменений, связанных с климатом, касаются его опосредованного влияния на человека. С уверенностью можно судить лишь о прямых потерях, обусловленных стихийными бедствиями, жертвами которых становятся десятки тысяч людей ежегодно. Усиление таких явлений, как волны жары, приводит к увеличению числа летальных исходов среди людей, страдающих болезнями системы кровообращения и органов дыхания, особенно среди пожилых лиц и городского населения [4].

<sup>1</sup> Парижское Соглашение // Организация Объединенных Наций (ООН). – 2015. – 19 с.; Киотский протокол к Рамочной конвенции Организации Объединенных Наций об изменении климата [Электронный ресурс] // Организация Объединенных Наций (ООН). – 1997. – URL: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/kyoto.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/kyoto.shtml) (дата обращения: 30.09.2020); О ратификации Киотского протокола к Рамочной конвенции Организации Объединенных Наций об изменении климата: Федеральный закон от 4 ноября 2004 г. № 128-ФЗ [Электронный ресурс] // Законы, кодексы и нормативно-правовые акты в Российской Федерации. – 2004. – URL: <https://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-04112004-n-128-fz-o/> (дата обращения: 30.09.2020).

<sup>2</sup> Рамочная конвенция Организации Объединенных Наций об изменении климата [Электронный ресурс] // Организация Объединенных Наций (ООН). – 1992. – URL: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/climate\\_framework\\_conv.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/climate_framework_conv.shtml) (дата обращения: 30.09.2020).

<sup>3</sup> О климатической доктрине Российской Федерации: Распоряжение Президента РФ от 17.12.2009 № 861-рп [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – 2009. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_94992/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_94992/) (дата обращения: 30.09.2020).

<sup>4</sup> Паспорт национального проекта «Экология» / утв. президиумом совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24 декабря 2018 г. № 16). – 2018. – 48 с.

<sup>5</sup> Доклад о климатических рисках на территории Российской Федерации. – СПб., 2017. – 106 с.

К косвенным причинам, приводящим к повышению уровней заболеваемости и смертности среди населения от погодного-климатического фактора, можно отнести: угрозу продовольственной безопасности (засухи, град, наводнения), расширение ареала обитания переносчиков и увеличение продолжительности сезонов трансмиссивных инфекций (малярия), ухудшение качества и снижение запасов питьевой воды (диарея), климатическая миграция и прочее [5]. Особенно выражено данное бремя в развивающихся странах, в которых системы здравоохранения не могут эффективно противодействовать надвигающейся угрозе. По оценкам Всемирной организации здравоохранения изменение климата за период 2030–2050 гг. увеличит ежегодное количество смертей до 250 тысяч в год, из которых 38 тысяч будут связаны с воздействием жары на группы риска, 108 тысяч – с малярией и диареей и 95 тысяч смертей – от детского недоедания [4].

Заключения официальных экспертов подкрепляются результатами исследований как отечественных, так и зарубежных ученых по вопросам изменения климата и рисков для здоровья населения. Все чаще в различных странах научным сообществом поднимается вопрос о влиянии температурных волн жары и холода на смертность населения.

В национальном исследовании Н. Achebak et al. [6] в Испании было показано, что при повышенных и пониженных температурах воздуха наблюдается повышенный относительный риск (ОР) смерти от болезней системы кровообращения. При этом в исследовании отмечаются некоторые возраст-половые особенности: так, при высоких температурах риск для женщин был выше, чем для мужчин, как и для людей в возрасте старше 90 лет по сравнению с группой 60–74 лет.

В исследовании М. Medina-Ramon, J. Schwartz на большой выборке городов США было показано, что при экстремальных температурах (холода и жары) увеличивается смертность от инфаркта миокарда, при этом эффект от снижения смертности от простудных заболеваний на фоне увеличивающейся смертности от жары незначителен [7].

В публикации L. Zhang et al. [8] говорится о тесной взаимосвязи социально-экономических показателей территории, на которой фиксируются волны тепла. С увеличением уровня смертности среди населения, особенно пожилого возраста.

Исследования, проведенные в Китае, демонстрируют, что волны тепла увеличивают потери потенциальных лет жизни (показатель YLL<sup>6</sup>), причем как в субтропическом, так и в умеренно-континен-

тальном климате. Кроме того кумулятивный эффект от тепловых волн выше, чем однократное воздействие. Проявляется он более выражено среди населения старших возрастов [9, 10].

В ряде исследований сообщается, что увеличение смертности в ходе глобального изменения климата будет не только от погодного-климатического фактора, но и от связанного с ним увеличения содержания в атмосфере озона и твердых частиц (РМ) [11–14]. Также существуют данные о вероятном влиянии климатического фактора на ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ), в которых сообщается о снижении ОПЖ на 0,12–0,39 г. в среднем по Европе. Некоторые страны будут фиксировать значительно большее сокращение ОПЖ [15].

В работе Б.А. Ревича и Д.А. Шапошникова, посвященной изучению влияния климата на показатели здоровья населения на территориях Российской Федерации с резко-континентальным климатом, было показано достоверное увеличение риска повышенной смертности от всех естественных причин смерти, особенно от инсультов, обусловленных волнами жары (возраст старше 65 лет: ОР = 1,44). Влияние волн холода менее выражено, но также характеризуется достоверными значениями (ОР = 1,11) [16]. Аналогичные результаты получены и в отношении других критериев, таких как ветрохолодовой индекс, эффективная температура воздуха и универсальный индекс теплового комфорта<sup>7</sup> [17].

В результате обобщения данных научных публикаций и экспертных мнений по вопросу влияния погодного-климатических факторов на состояние здоровья населения можно сделать вывод, что большинство из них констатируют масштабные, порой даже катастрофические эффекты, связанные с повышением смертности и, следовательно, уменьшением ожидаемой продолжительности жизни. Вместе с тем глобальное потепление, проявляющееся в увеличении средних температур на 1–2 °С для регионов с суровым климатом может приводить и к его смягчению, что, в свою очередь, может обусловить снижение экстремальных явлений.

К подобным выводам склоняются и эксперты Росгидромета, которые констатируют: «... среди положительных последствий изменения климата на территории России – в целом улучшение климатических условий для растениеводства, увеличение водных ресурсов, удлинение навигационного периода на Северном морском пути. Наблюдаемая тенденция уменьшения продолжительности отопительного периода и повышение его средней температуры (до 0,8 °С/10 лет в центральной Якутии) способствует увеличению тепловой эффективности существующих зданий и создает условия для сокращения энергопо-

<sup>6</sup> YLL – years of life lost (потерянные годы вследствие преждевременной смертности).

<sup>7</sup> Определение порогов температурно-зависимой смертности на основе универсального индекса теплового комфорта / 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

требления...»<sup>8</sup> [18]. Прогнозируемые улучшения в различных секторах экономики при наблюдаемых изменениях климата могут иметь отражение в положительных изменениях показателей здоровья населения и снижении медико-демографических рисков.

Так как большинство регионов РФ характеризуется сравнительно суровыми климатическими условиями, прямой перенос значительного числа научных выводов не является обоснованным, а актуальность темы требует проведения дополнительных исследований. Более того, в научных постановках практически отсутствуют задачи оценки вклада влияния сложившихся погодно-климатических факторов на состояние здоровья населения на фоне социально-экономических, санитарно-эпидемиологических и других условий проживания.

**Цель исследования** – оценить эмерджентность и вариативность влияния погодно-климатических факторов на ожидаемую продолжительность жизни населения Российской Федерации на фоне комплекса социально-экономических и санитарно-эпидемиологических условий проживания.

**Материалы и методы.** Для оценки влияния погодно-климатических условий на ожидаемую продолжительность жизни населения РФ на фоне комплекса социально-экономических и санитарно-эпидемиологических факторов было проведено исследование системы причинно-следственных связей показателей, охватывающих все сферы и условия проживания населения, объединенных в шесть групп (детерминант): «показатели системы здравоохранения», «показатели санитарно-эпидемиологического благополучия территорий», «показатели экономической сферы», «показатели образа жизни населения», «показатели социально-демографической сферы», «погодно-климатические условия проживания».

Исследование проводилось на основе применения методов системного анализа и опиралось на официальную статистическую информацию, предоставленную Федеральной службой государственной статистики. Анализ системы причинно-следственных связей проводился на базе построенной математической модели, основанной на нейронных сетях.

При решении задачи моделирования в качестве входных (независимых) переменных помимо погодно-климатических были использованы показатели,

отражающие социально-экономические и санитарно-эпидемиологические условия проживания, а также показатели образа жизни, подробно рассмотренные в предыдущих исследованиях<sup>9</sup>. В качестве погодно-климатических факторов использовались параметры среднемесячных температур воздуха и количество осадков в июле и январе, а также их отклонения от среднемноголетних значений в разрезе субъектов РФ за период 2010–2018 гг.<sup>10</sup>. Показатель ожидаемой продолжительности жизни в регионах РФ, выступающий в качестве зависимой переменной, оценивался на основе данных Федеральной службы государственной статистики за 2010–2018 гг.<sup>11</sup>.

На основе собранной информации, отражающей пространственно-временное распределение исследуемых показателей, было выполнено моделирование системы причинно-следственных связей. В силу значительного количества переменных, включенных в модель, и наличия множественных внутренних корреляционных взаимосвязей осуществлено понижение размерности входных данных с использованием процедуры факторного анализа, в результате которой исходная система из 148 показателей (социально-экономических, санитарно-эпидемиологических, климатических) преобразована в 33 общих фактора.

Моделирование системы причинно-следственных связей проводилось на основе построения нейросетевой модели, учитывающей множественность и нелинейность зависимостей между отдельными показателями. Обучение нейронной сети проводилось на основе значений общих факторов, рассчитанных для каждого региона РФ и показателя ОПЖ.

Используя обученную нейросетевую модель системы причинно-следственных связей, отражающую влияние комплекса показателей на ожидаемую продолжительность жизни, решались две аналитические задачи, первая из которых заключалась в оценке показателей по интенсивности влияния исследуемых показателей на ОПЖ, вторая – в оценке вклада сложившихся погодно-климатических условий в потерю лет ожидаемой продолжительности жизни.

Для решения первой задачи были проведены модельные расчеты изменений ожидаемой продолжительности жизни при последовательном увеличении каждого из анализируемых показателей на 1 % относительно среднероссийских значений. Такое

<sup>8</sup> Второй оценочный доклад Росгидромета об изменениях климата и их последствиях на территории Российской Федерации. Раздел 6. Воздействия изменения климата на хозяйственные объекты и здоровье населения. Меры адаптации к этим воздействиям. – М.: Федеральная служба по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, 2014. – С. 43–56.

<sup>9</sup> Социально-экономические детерминанты и потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации с учетом региональной дифференциации / Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов, М.В. Глухих // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 14–29; Санитарно-эпидемиологические детерминанты и ассоциированный с ними потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации / А.Ю. Попова, Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, С.В. Клейн, М.В. Глухих, М.Р. Камалудинов // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 14–17.

<sup>10</sup> Российский статистический ежегодник. 2019: Статистический сборник // Росстат. – М., 2019 – 708 с.

<sup>11</sup> Регионы России. Социально-экономические показатели. 2019: Р32: статистический сборник // Росстат. – М., 2019. – 1204 с.

исследование позволило получить осредненные сравнительные оценки изменений ожидаемой продолжительности жизни для каждого показателя, выступающие в качестве критерия ранжирования.

Определение вклада погодно-климатических факторов в ожидаемую продолжительность жизни осуществлялось на основе проведения серии численных экспериментов, отражающих вероятные изменения ОПЖ в регионах РФ при изменении значений независимых переменных. Для этого на входной слой нейронной сети подавались сигналы – фактические и сценарные значения санитарно-эпидемиологических, социально-экономических и погодно-климатических факторов, преобразованных через факторный анализ в общие факторы. Разность прогнозных значений ОПЖ, рассчитанная с использованием сценарных и фактических значений переменных, использовалась в качестве меры вероятных изменений ожидаемой продолжительности жизни, ассоциированной с изменениями исследуемых факторов (1):

$$\Delta\text{ОПЖ}_j^k = \Phi(\tilde{X}_j^k) - \Phi(\tilde{X}_j^0), \quad (1)$$

где  $\Delta\text{ОПЖ}_j^k$  – изменение ожидаемой продолжительности жизни в  $j$ -м регионе РФ в условиях  $k$ -го сценария воздействия факторов, дней;

$\Phi(\tilde{X}_j^k)$  – оценка ожидаемой продолжительности жизни в  $j$ -м регионе РФ согласно нейросетевой модели в соответствии с  $k$ -м сценарием воздействия факторов, дней;

$\tilde{X}_j^k$  – вектор входных переменных в нейросетевую модель, соответствующих  $j$ -му региону РФ согласно  $k$ -го сценария воздействия факторов после проведения процедуры факторного преобразования;

$\Phi(\tilde{X}_j^0)$ ,  $\tilde{X}_j^0$  – величины, соответствующие нулевому сценарию, который состоит в присвоении переменным реальных значений показателей в регионе.

В каждом сценарии численного эксперимента были зафиксированы все переменные, кроме показателей, отражающих природно-климатические условия, а значения последних последовательно приравнивались к значениям одного из регионов РФ. Всего было разработано и исследовано 85 сценариев (по количеству регионов).

В каждой из 85 моделей климатических условий определялся субъект РФ с наибольшими потерями ОПЖ, условно считающийся наиболее «благополучным» в анализируемом сценарии: при применении погодно-климатических параметров модели последние оказывали на него максимальный эффект снижения ОПЖ, тем самым демонстрируя, что данный субъект

имеет «лучшие» погодно-климатические параметры по сравнению с модельными параметрами в части формирования потерь ОПЖ. Данный «благополучный» субъект использовался в качестве региона сравнения в данном сценарии, и по отношению к нему определялись потери ОПЖ, обусловленные погодно-климатическими параметрами модели, в других субъектах РФ. Оценка потерь ожидаемой продолжительности жизни для каждого региона проводилась по разности расчетных изменений с величинами, полученными для условно благополучного региона (2):

$$\delta\text{ОПЖ}_j^k = \min_j(\Delta\text{ОПЖ}_j^k) - \Delta\text{ОПЖ}_j^k, \quad (2)$$

где  $\delta\text{ОПЖ}_j^k$  – потери ожидаемой продолжительности жизни в  $j$ -м регионе РФ в условиях  $k$ -го сценария воздействия факторов, дней.

Для окончательной оценки полученные значения по всем 85 сценариям осреднялись (3):

$$\overline{\delta\text{ОПЖ}_j} = \frac{1}{K} \sum_k \delta\text{ОПЖ}_j^k, \quad (3)$$

где  $\overline{\delta\text{ОПЖ}_j}$  – осредненные потери ожидаемой продолжительности жизни в  $j$ -м регионе РФ по  $k$ -сценариям воздействия факторов, дней;

Обобщение результатов региональных оценок потерь ОПЖ на РФ проводилось на основе взвешенного осреднения, при котором в качестве весового коэффициента выступала численность постоянного населения (4):

$$\overline{\delta\text{ОПЖ}_{\text{РФ}}} = \frac{\sum_j N_j \overline{\delta\text{ОПЖ}_j}}{\sum_j N_j}, \quad (4)$$

где  $\overline{\delta\text{ОПЖ}_{\text{РФ}}}$  – средневзвешенные потери ожидаемой продолжительности жизни в РФ, дней;

$N_j$  – численность населения в  $j$ -м регионе РФ, человек.

Моделирование системы причинно-следственных связей между исследуемыми показателями с применением нейронных сетей и последующие расчеты выполнялись в среде RStudio (пакет neuralnet).

Оценка климатоассоциированных потерь ожидаемой продолжительности жизни в субъектах РФ, классифицированных по социально-экономическим и санитарно-эпидемиологическим показателям, основывалась на полученных в предыдущих исследованиях результатах типологизации территорий по данным детерминантам<sup>12</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно данным государственной статистики, 68 регионов Рос-

<sup>12</sup> Социально-экономические детерминанты и потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации с учетом региональной дифференциации / Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов, М.В. Глухих // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 14–29; Санитарно-эпидемиологические детерминанты и ассоциированный с ними потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации / А.Ю. Попова, Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, С.В. Клейн, М.В. Глухих, М.Р. Камалтдинов // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 14–17.

сии расположены в умеренном поясе с атлантико-континентальным и континентальным типом климата, в котором проживает до 84,9 % населения РФ. Территории шести субъектов РФ расположены в зонах арктического и субарктического поясов, часто в сочетании с морским типом климата (2,4 % населения РФ). Для 10 регионов РФ характерно преобладание климата горных областей Северного Кавказа, Алтая и Саян (8,6 % всего населения РФ)<sup>13</sup>.

Сравнительный анализ исследуемых погодно-климатических факторов показал, что за период 2010–2018 гг. средние отклонения от среднесезонных температур за январь и июль, за исключением отдельных субъектов РФ, увеличивались в среднем на 1,7 °С в январе (от –1,0 °С до 3,3 °С) и на 1,3 °С в июле (от –0,7 °С до 2,3 °С) с превышением климатической среднемесячной нормы отклонений в ряде субъектов. Это подтверждает прогнозы относительно глобального потепления климата. Кроме того, наблюдаются изменения в средних отклонениях от среднесезонных осадков (свыше ± 20,0 % от нормы), выпадающих в январе и июле на территориях 33 субъектов РФ. Наиболее существенные отклонения регистрируются в январе – среднее отклонение 13,0 % (от –47,8 до 146,6 %) от среднесезонного среднемесячного значения зимнего месяца, в июле аналогичное отклонение составило минус 1,9 %. Анализ абсолютных температур, осредненных за период 2010–2018 гг., показал, что наиболее теплыми субъектами РФ в январе являются: Республика Крым (+1,4 °С), Краснодарский край (+0,8 °С) и Республика Адыгея (+0,5 °С), наиболее холодными в июле были: Чукотский автономный округ (+10,1 °С), Ненецкий автономный округ (+11,7 °С) и Камчатский край (+13,3 °С). Субъектом с самыми высокими температурами в июле является Астраханская область со среднесезонными значениями данного показателя +26,8 °С.

В процессе построения нейросетевой модели с использованием комплекса исследуемых погодно-климатических показателей по субъектам РФ была подобрана оптимальная структура сети, состоящая из двух внутренних слоев, содержащих 8 и 3 нейрона соответственно, и характеризующаяся максимальным коэффициентом детерминации  $R^2 = 0,78$ .

Оценка интенсивности влияния исследуемых показателей на ожидаемую продолжительность жизни показала, что к основным приоритетам следует отнести экономические и социально-демографические показатели, которые занимают первые 15 рейтинговых мест ранжированного списка, например изменение на 1 % показателя «Отработано в среднем на одного занятого в неделю часов» приводит к увеличению ОПЖ на 6,1 дня, «Доля населения трудоспособного возраста,

та, %» – на 5,1 дня, «Доля занятого населения в возрасте 15–72 лет, имеющего высшее образование, %» – на 4,8 дня и пр.

Из погодно-климатических факторов наибольшее влияние на ожидаемую продолжительность жизни оказывает «среднемесячная температура воздуха за июль». Так, в среднем по РФ сценарное увеличение данного показателя на 1 % обеспечивает рост ОПЖ на 1,7 дня. Кроме данного показателя увеличение на 1 % остальных показателей за июль, таких как «отклонение от среднесезонной нормы осадков за июль», «отклонение от среднесезонной температуры за июль» и «среднемесячное количество осадков за июль», по расчетам приводило к росту ОПЖ на 0,4; 0,18 и 0,16 дня соответственно. Наиболее значимым, приводящим к снижению ОПЖ, явился показатель «среднемесячное количество осадков за январь», увеличение которого на 1 % обусловило снижение ОПЖ на 0,12 дня. Увеличение на каждый процент остальных анализируемых погодно-климатических факторов января («среднемесячная температура воздуха за январь», «отклонение от среднесезонной температуры за январь», «отклонение от среднесезонной нормы осадков за январь») также детерминировало снижение показателя ожидаемой продолжительности жизни, кроме показателя «среднемесячная температура воздуха за январь», рост которого приводил к увеличению ОПЖ (таблица). Приведенные оценки носят среднероссийский характер и не учитывают региональной специфики. В связи с этим область применения и интерпретации полученных результатов ограничена федеральным обобщением и границами применения нейросетевой модели.

Сценарное моделирование, учитывающее региональные значения показателей, позволило получить дифференцированные оценки эмерджентного влияния погодно-климатических факторов на ожидаемую продолжительность жизни в условиях отдельных регионов. На рис. 1 приведены результаты региональной оценки потерь ожидаемой продолжительности жизни, обусловленных влиянием погодно-климатического фактора, полученные на основе сценарного моделирования по 85 климатическим моделям.

Исследование 85 сценариев погодно-климатических условий для каждого субъекта РФ позволило установить, что потери ожидаемой продолжительности жизни, обусловленные влиянием климатического фактора, в регионах страны имеют существенные различия и варьируются в диапазоне от –4 дней до –349 дней (см. рис. 1).

Зонирование территории РФ по величине потерь (см. рис. 1) отражает северо-восточный вектор их нарастания, который коррелирует с известным в научной литературе «северо-восточным градиентом

<sup>13</sup> Регионы России. Основные характеристики субъектов Российской Федерации. 2019: статистический сборник // Росстат. – М., 2019. – 766 с.

Осредненное изменение показателя ожидаемой продолжительности жизни населения РФ при изменении исследуемых погодно-климатических факторов на соответствующие им единицы измерения (градусы Цельсия, миллиметры), на 1 %

| Показатель   | Изменение ОПЖ (в днях) при     |  | Границы применения нейросетевой модели, диапазон |       |
|--|--------------------------------|--|--|-------|
|  | увеличении показателя на 1,0 % | увеличении показателя на единицу измерения (градусы Цельсия, миллиметры) | от   | до    |
| Среднемесячная температура воздуха за июль, °С           | 1,68                           | 8,83   | 7,2  | 29,2  |
| Среднемесячное количество осадков за июль, мм            | 0,16                           | 0,22   | 3,0  | 319,0 |
| Отклонение от среднееголетней температуры за июль, °С    | 0,18                           | 16,82  | -4,2   | 5,8   |
| Отклонение от среднееголетней нормы осадков за июль, %   | 0,35                           | 0,35   | 4,0  | 359,0 |
| Среднемесячная температура воздуха за январь, °С         | 0,08                           | 0,64   | -39,4  | 3,5   |
| Среднемесячное количество осадков за январь, мм          | -0,12                          | -0,33  | 2,0  | 169,0 |
| Отклонение от среднееголетней температуры за январь, °С  | -0,04                          | -2,8   | -7,4   | 8,9   |
| Отклонение от среднееголетней нормы осадков за январь, % | -0,08                          | -0,07  | 7,0  | 350,0 |



Рис. 1. Осредненные потери ожидаемой продолжительности жизни в субъектах РФ, обусловленной влиянием погодно-климатического фактора, полученные на основе 85 климатических моделей, дни

нарастания смертности» [19, 20]. При этом в том же направлении меняются и погодно-климатические условия, из чего можно сделать осторожное предположение, что грядущее потепление вероятно может привести к смягчению климата в большинстве регионов РФ и, как следствие, к некоторому росту ожидаемой продолжительности жизни.

Взвешенное осреднение полученных результатов показало, что величина потерь ОПЖ от погодно-климатического фактора для Российской Федерации составила 191,7 дня. К основным факторам, которые сформировали полученное значение, можно отнести среднемесячную температуру воздуха за июль (по-

рядка 76 %), отклонение от среднееголетней нормы осадков за июль (15,8 %), отклонение от среднееголетней температуры за июль (8,1 %).

Анализ результатов осреднения по регионам, относящимся к различным природно-климатическим зонам, представленный на рис. 2, позволил обнаружить ряд особенностей, отражающих специфику и вариативность влияния комплекса показателей.

Вариативность и эмерджентность влияния климатических факторов отражалась на формируемых ассоциированных с данным фактором потерях ОПЖ в регионах, расположенных в разных климатических поясах (широтных зональностях). Так, потери ОПЖ



Рис. 2. Осредненные потери ОПЖ от воздействия погодно-климатического фактора по средневзвешенному по численности населения значению в группах субъектов РФ с различным типом климата, дни

в субъектах, расположенных в умеренной зоне с атлантико-континентальном типом климата (50 субъектов), составили в среднем минус 189 дней (диапазон значений от минус 244 дня в Республике Карелия до минус 4 дня в Республике Калмыкия) (рис. 3). Вариативность климатоассоциированных потерь ОПЖ обусловлена совокупным влиянием разнонаправленных климатических факторов, но в большей степени определяется температурами в январе (диапазон от минус 16,7 °С до плюс 1,6 °С; среднее значение по зоне – минус 8,5 °С; РФ – минус 12,0 °С) и июле (диапазон от плюс 11,7 °С до плюс 26,8 °С; среднее по зоне – плюс 20,2 °С; РФ – плюс 19,2 °С), осадками в январе (диапазон от 16,3 мм до 92,1 мм; среднее по зоне – 43,7 мм; РФ – 35,7 мм) и в июле

(диапазон от 18,6 мм до 93,6 мм; среднее по зоне – 66,9 мм; РФ – 72,4 мм).

Ассоциированные с климатическим фактором потери ОПЖ в умеренной зоне с континентальным типом климата (12 субъектов РФ) в среднем составили – 217 дней (диапазон значений составил от минус 283 дня в Красноярском крае до минус 133 дня в Республике Бурятия). Потери ОПЖ в данной климатической зоне обусловлены сравнительно меньшими температурами в январе (–20,6 °С; РФ – минус 12,0 °С) и июле (+17,5; РФ – +19,2 °С); при этом количество осадков в январе выпадает сравнительно меньше (18,6 мм; РФ – 35,7 мм), а в июле сравнительно больше (78,4 мм; РФ – 72,4 мм), чем в среднем по России.

Наибольшие потери ОПЖ, ассоциированные с погодно-климатическим фактором, формируются в Магаданской области, расположенной в субарктической зоне с континентальным климатом: потери ОПЖ составили минус 346 дней (см. рис. 1, 3). Значительные потери ОПЖ в данном регионе ассоциированы с низкими температурами в январе (–27,2 °С; РФ – минус 12,0 °С) и июле (13,9 °С; РФ – 19,2 °С), а также сравнительно малым количеством осадков в июле (61,8 мм; РФ – 72,4 мм).

Наименьшие потери ОПЖ от воздействия погодно-климатического фактора зафиксированы в субъектах РФ, расположенных на территориях с климатом горных областей Северного Кавказа (пять субъектов РФ), средние потери составили минус 119 дней, диапазон значений варьировался от минус 175 дней в Республике Северная Осетия-Алания до минус 46 дней в Кабардино-Балкарской Республике (см. рис. 1, 3). Меньшие потери ОПЖ в субъектах данной клима-

Диапазоны потерь ОПЖ в днях:

- Арктический (от –349 до –164)
- Мор. Субарктический морской (от –233 до –220)
- Конт. Субарктический континентальный (–346)
- Мор. Умеренный морской (от –249 до –183)
- Мус. Умеренный муссонный (от –269 до –156)
- Умер. Умеренный континентальный (от –283 до –133)
- Умер. Умеренный атл.-континентальный (от –244 до –4)
- Области Северного Кавказа (от –175 до –46)
- Области Алтая и Саян (от –273 до –133)
- Муссонный (–232)

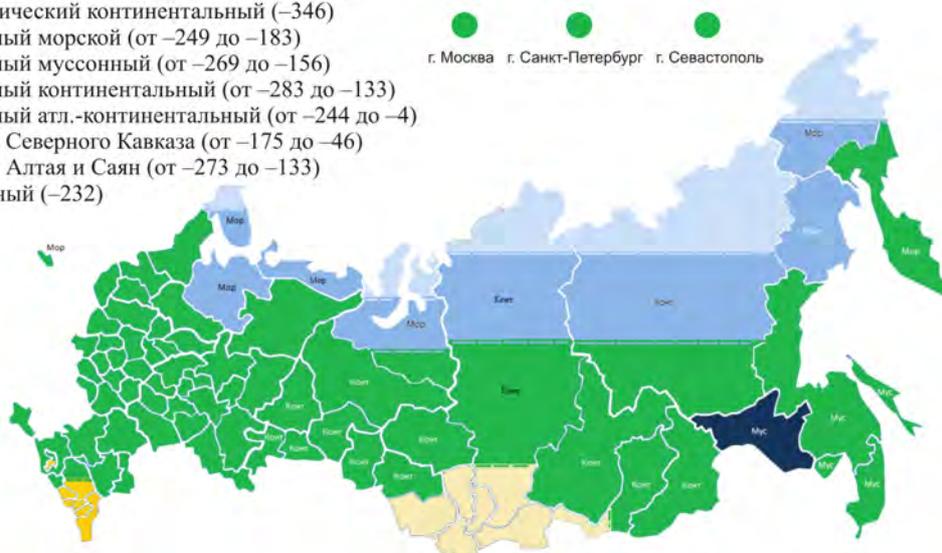


Рис. 3. Карта-схема климатических зон и типов климата в субъектах РФ и формируемые климатоассоциированные потери ОПЖ, дни (в субъектах РФ с несколькими типами климата схематично нанесена штриховка соответствующего цвета)

тической зоны обусловлены в среднем сравнительно более высокой температурой января ( $-1,87\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ – минус  $12,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и июля ( $+22,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ – плюс  $19,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), а также меньшим количеством осадков в январе ( $26,9\text{ мм}$ ; РФ –  $35,7\text{ мм}$ ).

Полученные данные свидетельствуют, что большинство регионов РФ характеризуются существенными климатоассоциированными потерями ожидаемой продолжительности жизни, требующими разработки и реализации компенсаторных мер, в том числе в части улучшения социально-экономических показателей и осуществления региональных мер поддержки населения, проживающего в неблагоприятных погодных-климатических условиях.

Сравнительный анализ потерь ОПЖ в климатических зонах выявил достоверные различия (по критерию Манна – Уитни) между регионами, расположенными в горных областях Северного Кавказа, и субъектами, находящимися в умеренной зоне с атлантико-континентальным климатом ( $p = 0,002$ ) и расположенными в умеренной зоне с континентальным климатом ( $p = 0,003$ ).

Результаты проведенного анализа позволили выдвинуть гипотезу о возможном взаимном или однонаправленном влиянии социально-экономических, санитарно-эпидемиологических и погодных-климатических факторов. В подтверждение данной гипотезы выполнены предварительные расчеты средних потерь ОПЖ для регионов, объединенные в группы (кластеры) по социально-экономическим и санитарно-эпидемиологическим показателям, приведенным в предыдущих исследованиях<sup>14</sup>.

Сравнительный анализ потерь ОПЖ, обусловленных влиянием погодных-климатического фактора, в кластерах, отражающих социально-экономическую дифференциацию регионов, показал, что наибольшие потери ОПЖ формируются в первом кластере, в который входило два субъекта РФ. Регионы данного кластера территориально располагаются в арктической зоне и зоне с умеренным атлантико-континентальным климатом. Среднее значение ассоциированных с климатическим фактором потерь ОПЖ в данном кластере составило минус 236 дней (Ямало-Ненецкий автономный округ – потери ОПЖ минус 238 дней, Ненецкий автономный округ – минус 164 дня). Данный кластер характеризовался высокими экономическими показателями, такими как инвестиции в основной капитал и внутренний региональный продукт на душу населения. Вместе с тем в данном кластере наблюдаются высокие уровни преступности, потребления алкоголя и неблагоустройства жилого фонда, что в свою очередь может потенцировать негативное влияние погодных-

климатических факторов и формировать дополнительные риски увеличения потерь ОПЖ. Так, в данный кластер вошли регионы, имеющие в среднем одни из самых низких температур воздуха за июль ( $12,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ –  $19,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и одни из самых низких показателей осадков в июле ( $37,1\text{ мм}$ ; РФ –  $72,4\text{ мм}$ ), а также сравнительно более значимое отклонение от среднепогодной температуры воздуха в июле ( $1,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ –  $1,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Для второго кластера (следующего в порядке уменьшения климатоассоциированных потерь ОПЖ), характеризующегося сравнительно высокими экономическими показателями, низкими уровнями безработицы, высоким уровнем здравоохранения, но вместе с тем высоким уровнем продаж алкогольной продукции на душу населения, разводимости семейных пар и преступности, средневзвешенная оценка потерь составила минус 208 дней (диапазон от минус 349 дней в Чукотском автономном округе до минус 164 дней в Республике Саха). В данный кластер входит шесть субъектов РФ, расположенных в зонах с арктическим, субарктическим континентальным, умеренным атлантико-континентальным и континентальным климатом. Климатоассоциированные потери ОПЖ в регионах данного типа обусловлены сравнительно низкими температурами января (в среднем – минус  $21,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ – минус  $12,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и июля ( $14,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ –  $19,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и меньшим, чем в среднем по всем субъектам РФ ( $72,4\text{ мм}$ ), количеством осадков в июле ( $63,3\text{ мм}$ ), отклонением от среднепогодной температуры воздуха в июле ( $0,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ –  $1,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Регионы третьего кластера, характерной особенностью которых являлось: соответствие значений большинства анализируемых социально-экономических показателей среднероссийским уровням, низкий уровень зарегистрированной безработицы, наиболее приближенные к рекомендуемым уровни потребления основных продуктов питания, высокие уровни преступности и разводимости семейных пар и высокая доля лиц старше трудоспособного возраста ( $25,5\%$ ), показали средние потери ОПЖ минус 203 дня, диапазон значений по входящим в него субъектам от минус 283 дня (Красноярский край) до минус 137 дней (Краснодарский край). Регионы данного кластера (31 субъект РФ) территориально располагаются в зоне умеренного климата с атлантико-континентальным, континентальным и морским типами климата и характеризуются сравнительно более низкими показателями температуры в июле (в среднем –  $18,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ –  $19,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и январе ( $-12,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; РФ – минус  $12,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), более обильным количеством осадков в январе ( $37,2\text{ мм}$ ; РФ –  $35,7\text{ мм}$ ) и более значимым отклонением

<sup>14</sup> Социально-экономические детерминанты и потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации с учетом региональной дифференциации / Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов, М.В. Глухих // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 14–29; Санитарно-эпидемиологические детерминанты и ассоциированный с ними потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации / А.Ю. Попова, Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, С.В. Клейн, М.В. Глухих, М.Р. Камалтдинов // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 14–17.

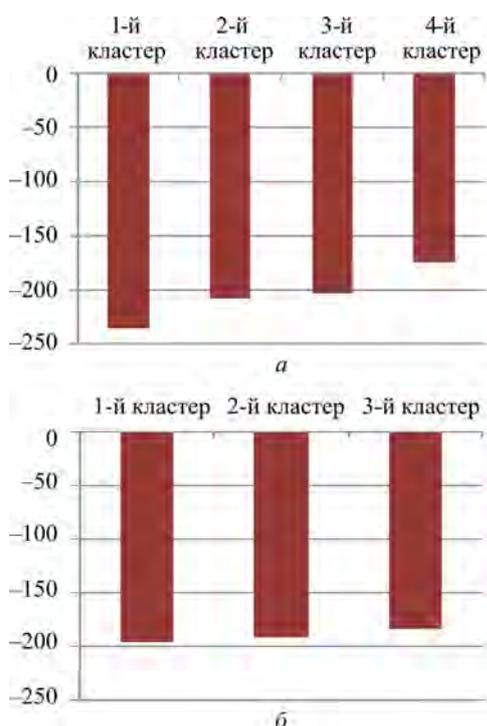


Рис. 4. Осредненные потери ОПЖ от воздействия погодно-климатического фактора по средневзвешенному по численности населения значению в группах субъектов РФ с различными социально-экономическими (а) и санитарно-эпидемиологическими (б) характеристиками, дни

от среднегоголетней нормы осадков в июле (100,4 %; РФ – 98,0 %).

Кластером с наименьшими потерями ОПЖ от погодно-климатического фактора являлся четвертый кластер со средним значением показателя минус 175 дней и диапазоном от минус 273 дня (Республика Хакасия) до минус 4 дня (Республика Калмыкия). По социально-экономическому положению для данного кластера характерны низкие уровни зарегистрированных преступлений, разводимости семейных пар, аварийного жилого фонда, а также самый низкий среди кластеров уровень объемов продаж алкогольной продукции. Вместе с тем в субъектах кластера регистрируются низкие уровни экономических показателей, показателей здравоохранения и благоустройства жилого фонда. Регионы данного кластера территориально располагаются в зонах с умеренным атлантико-континентальным и континентальным климатом, а также с климатом горных областей Северного Кавказа, Алтая и Саян. Разнородность климатических условий регионов данного типа обусловила вариативность климатоассоциированных потерь ОПЖ. При этом факторами, обуславливающими сравнительно низкие климатоассоциирован-

ные потери ОПЖ, являлись: сравнительно малое количество осадков (71,2 мм; РФ – 73,3 мм), более существенное отклонение от среднееголетней нормы осадков в январе (118,2 %; РФ – 116,8 %); факторами роста ОПЖ были сравнительно высокие температуры января (–10,0 °С; РФ – минус 11,2 °С) и июля (+20,4 °С; РФ – плюс 19,7 °С).

Сравнение кластеров, отражающих социально-экономическую дифференциацию регионов, позволило выявить достоверные различия (по критерию Манна – Уитни) в климатоассоциированных потерях ОПЖ между четвертым и вторым кластером ( $p = 0,01$ ), а также между четвертым и третьим кластерами ( $p = 0,006$ ) (рис. 4, а).

Сравнительный анализ потерь ОПЖ, обусловленных влиянием погодно-климатического фактора, в кластерах, характеризующихся различными типами санитарно-эпидемиологического состояния регионов, не выявил значимых различий: в субъектах первого кластера средневзвешенные по численности населения потери ОПЖ от воздействия погодно-климатического фактора составили минус 196 дней, во втором и третьем минус 191 и минус 184 дня соответственно (рис. 4, б)<sup>15</sup>. Полученные результаты свидетельствуют, что погодно-климатические характеристики оказывают одинаковую силу влияния в виде потерь ОПЖ на субъекты с различным санитарно-эпидемиологическим состоянием и сопоставимы со среднероссийским уровнем.

Выполненный предварительный анализ позволил выявить сочетанное эмерджентное и вариативное влияние погодно-климатических условий и социально-экономических детерминант, требующее изучения и оценки на более глубоком уровне. На основании результатов настоящего исследования можно лишь говорить о возможных взаимно усиливающих или взаимно ослабляющих эффектах, которые необходимо учитывать при планировании и реализации программ по улучшению социально-демографической ситуации на территориях РФ с учетом региональной дифференциации.

Учитывая неуправляемость со стороны человека погодно-климатического фактора, ограниченную возможность адаптации к нему, а также значимый вклад в изменение показателя ОПЖ, данный фактор требует особого внимания и учета при реализации программ по улучшению социально-демографической ситуации на территориях РФ.

**Выводы.** На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. За последние десятилетия зафиксированы климатические изменения на многих территориях Российской Федерации, особенно в арктических и субарктических зонах, а также в восточной части России,

<sup>15</sup> Второй оценочный доклад Росгидромета об изменениях климата и их последствиях на территории Российской Федерации. Раздел 6. Воздействие изменения климата на хозяйственные объекты и здоровье населения. Меры адаптации к этим воздействиям. – М.: Федеральная служба по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, 2014.

при этом скорость изменения климатических характеристик по последним оценкам выше, чем в среднем по миру в 2,5 раза. Наибольшим изменениям подверглись показатели температуры приземного воздуха и режим выпадения осадков (средние отклонения от среднемноголетних температур воздуха за июль за период 2010–2018 гг. составили +1,2 °С, за январь +1,5 °С; аналогичные отклонения осадков в июле составили –1,9 %, в январе +13,0 %).

2. Глобальные процессы, связанные с изменением климата, свидетельствуют о тенденциях в сторону смягчения погодно-климатических условий для большинства регионов РФ, что, в свою очередь, может привести к более комфортным условиям жизни населения и, как следствие, в определенном диапазоне значений, к улучшению состояния здоровья и увеличению ожидаемой продолжительности жизни в данных регионах. Проведенные исследования системы причинно-следственных связей между социально-экономическими, санитарно-эпидемиологическими, погодно-климатическими условиями и ожидаемой продолжительностью жизни определяет необходимость детального изучения разнонаправленных последствий глобального потепления. Результаты данного исследования показывают, что в условиях отсутствия крайне резких климатических колебаний для регионов РФ характерно возрастание ожидаемой продолжительности жизни при увеличении средней температуры: так, по среднероссийским закономерностям повышение среднемесячной температуры в июле обеспечивает увеличение ОПЖ на 8,83 дня, в январе – на 0,64 дня. Данные результаты ограничиваются областью определения модели: в июле от +7,2 °С до +29,2 °С; в январе от минус 39,4 °С до +3,5 °С; и не учитывают экстремальных изменений погодно-климатических факторов.

3. Большая часть населения РФ проживает в неоптимальных климатических зонах, что обуславливает потери ожидаемой продолжительности жизни, ассоциированные с погодно-климатическими факторами. Выполненные оценки показали, что в среднем по Российской Федерации величина климатоассоциированных потерь ОПЖ составляет минус 191,7 дня, при этом вариативность региональных потерь находится в диапазоне от минус 4 дня (в Республике Калмыкия) до минус 349 дней (в Чукотском автономном округе).

Основными факторами, формирующими потери ОПЖ, являются социально-экономические условия, которые занимают первые 15 мест ранжированного списка показателей. Наиболее значимое среди

погодно-климатических факторов влияние оказывает среднемесячная температура воздуха в июле, с которой ассоциировано в среднем по РФ порядка 76 % потерь ОПЖ.

4. Сравнительный анализ потерь ОПЖ, обусловленных эмерджентностью влияния погодно-климатического фактора в разрезе климатических зон, выявил, что климатоассоциированные потери ОПЖ в субъектах, территориально расположенных в горных областях Северного Кавказа, достоверно ниже, чем в субъектах, расположенных в умеренной зоне с атлантико-континентальным и континентальными типами климата (в 1,6 и 1,8 раза соответственно). Так, в зонах умеренного климата, в которых проживает большинство населения РФ (84,9 %) потери ОПЖ варьировались от минус 283 до минус 4 дня и были обусловлены в среднем большим количеством осадков в январе (38,4 мм; РФ – 35,7 мм) и отклонениями от среднемноголетней нормы температуры (1,6 °С; РФ – 1,5 °С) и осадков (115,0 мм; РФ – 113,4 мм) в январе. В зонах с климатом горных областей Северного Кавказа, где проживает 4,5 % населения РФ, потери ОПЖ колебались от минус 175 до минус 46 дней и были детерминированы в среднем сравнительно более высокой температурой января (–1,87 °С; РФ – минус 12,0 °С) и июля (+22,9 °С; РФ – +19,2 °С), а также меньшим количеством осадков в январе (26,9 мм; РФ – 35,7 мм).

5. В результате проведения исследования обнаружены эффекты сочетанного воздействия погодно-климатических и социально-экономических факторов, требующих более детального рассмотрения в последующих работах.

6. Реализация национальных и региональных программ по увеличению ожидаемой продолжительности жизни крайне важна для улучшения демографической ситуации в стране, в связи с этим учет влияния, в том числе неуправляемых факторов, в частности погодно-климатических, является важным элементом в достижении целевых показателей данных программ.

В дальнейшем авторы планируют продолжить исследования в области изучения совокупного, долевого и взаимного влияния погодно-климатических, социально-экономических и санитарно-эпидемиологических детерминант на показатели здоровья населения РФ.

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Изменение климата [Электронный ресурс] // Организация объединенных наций (ООН). – 2020. – URL: <https://www.un.org/ru/sections/issues-depth/climate-change/index.html> (дата обращения: 30.09.2020).
2. Global Warming of 1.5°C [Электронный ресурс] // Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). – 2018. – URL: <https://www.ipcc.ch/sr15/> (дата обращения: 30.09.2020).

3. Кузьмин В. Россия стала полноправным участником Парижского соглашения по климату [Электронный ресурс] // Российская газета. – 2019. – URL: <https://rg.ru/2019/09/23/rossiia-stala-polnopravnym-uchastnikom-parizhskogo-soglasheniia-po-klimatu.html> (дата обращения: 30.09.2020).
4. Изменение климата и здоровье [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2018. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health> (дата обращения: 30.09.2020).
5. Climate change: challenges and opportunities for global health / J.A. Patz, H. Frumkin, T. Holloway, D.J. Vimont, A. Haines // JAMA. – 2014. – Vol. 312, № 15. – P. 1565–1580. DOI: 10.1001/jama.2014.13186
6. Achebak H., Devolder D., Ballester J. Trends in temperature-related age-specific and sex-specific mortality from cardiovascular diseases in Spain: a national time-series analysis // Lancet Planet Health. – 2019. – Vol. 3, № 7. – P. e297–306. DOI: 10.1016/S2542-5196 (19) 30090-7
7. Medina-Ramon M., Schwartz J. Temperature, temperature extremes, and mortality: a study of acclimatization and effect modification in 50 US cities // Occupational and Environmental Medicine. – 2007. – Vol. 64, № 12. – P. 827–833. DOI: 10.1136/oem.2007.033175
8. Mortality effects of heat waves vary by age and area: a multi-area study in China / L. Zhang, T. Ye, M. Zhou, C. Wang, P. Yin, B. Hou // Environmental Health. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 54. DOI: 10.1186/s12940-018-0398-6
9. Temporal variation in associations between temperature and years of life lost in a southern China city with typical subtropical climate / G. Li, J. Huang, G. Xu, X. Pan, X. Qian, J. Xu, Y. Zhao, T. Zhang [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 4650. DOI: 10.1038/s41598-017-04945-6
10. The impact of cold and heat on years of life lost in a northwestern Chinese city with temperate continental climate / J. Liu, Y. Ma, Y. Wang, S. Li, S. Liu, X. He, L. Li, L. Guo [et al.] // Environmental Research and Public Health. – 2019. – Vol. 16, № 19. – P. 3529. DOI: 10.3390/ijerph16193529
11. Doherty R.M., Heal M.R. O'Connor F.M. Climate change impacts on human health over Europe through its effect on air quality // Environmental Health. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 118. DOI: 10.1186/s12940-017-0325-2
12. Orru H., Ebi K. L., Forsberg B. The interplay of climate change and air pollution on health // Current environmental health reports. – 2017. – Vol. 4, № 4. – P. 504–513. DOI: 10.1007/s40572-017-0168-6
13. Finch C.E., Beltran-Sanchez H., Crimmins E.M. Uneven futures of human lifespans: Reckonings from Gompertz mortality rates, climate change, and air pollution // Gerontology. – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 183–188. DOI: 10.1159/000357672
14. Future ozone-related acute excess mortality under climate and population change scenarios in China: A modeling study / K. Chen, A.M. Fiore, R. Chen, L. Jiang, B. Jones, A. Schneider, A. Peters, J. Bi, H. Kan, P.L. Kinney // PLOS Medicine. – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. e1002598. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002598
15. Hauer M.E., Santos-Lozada A.R. Inaction on climate change projected to reduce European life expectancy // Population research and policy review. – 2019. – № 13. – P. 14. DOI: 10.1007/s11113-020-09584-w
16. Ревич Б.А., Шапошников Д.А. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – Т. 104, № 2. – С. 84–90. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-84-90
17. 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. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-9-791-798
18. Риски и выгоды для Российской Федерации от глобального изменения климата [Электронный ресурс] // Росгидромет. – 2014. – URL: <http://www.meteorf.ru/special/press/releases/8435/> (дата обращения: 30.09.2020).
19. Слюсарь К.С. Особенности протекания демографических процессов в Алтайском крае // Актуальные вопросы функционирования экономики Алтайского края. – 2010. – № 2. – С. 64–74.
20. Кваша Е.А., Харьков Т.Л. Региональные особенности смертности в России в начале XXI века с позиций незавершенности эпидемиологического перехода // Вопросы статистики. – 2010. – № 7. – С. 29–41.

*Эмерджентность и вариативность влияния погодно-климатических факторов на ожидаемую продолжительность жизни населения Российской Федерации с учетом дифференциации регионов по социально-экономическим и санитарно-эпидемиологическим детерминантам / Н.В. Зайцева, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов, М.В. Глухих, М.Р. Камалдинов // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 62–75. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.07*

Research article

## EMERGENCE AND VARIABILITY OF INFLUENCE EXERTED BY WEATHER AND CLIMATIC FACTORS ON LIFE EXPECTANCY IN THE RUSSIAN FEDERATION TAKING INTO ACCOUNT DIFFERENTIATION OF RF REGIONS AS PER SOCIOECONOMIC AND SANITARY-EPIDEMIOLOGIC DETERMINANTS

N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, S.V. Kleyn<sup>1</sup>, D.A. Kiryanov<sup>1,2</sup>, M.V. Glukhikh<sup>1</sup>, M.R. Kamaltdinov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Perm State National University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

*The present research focuses on estimating influence exerted by weather and climatic factors on life expectancy (LE) in the Russian Federation taking into account socioeconomic and sanitary-epidemiologic determinants. To estimate influence exerted by this factor on LE, a mathematic model was applied; the model was based on neuron networks and allowed taking into account emergence and variability of influence exerted on changes in LE by a set of heterogeneous factors including weather and climatic ones.*

*It was established that over 2010–2018 climate changed in most RF regions as there was a growth in average monthly temperatures (temperature deviated from its long-term average monthly values by +1.2 °C in July, and by +1,5 °C in January), and changes in precipitations (deviations amounted to -1.9% in July and +13.0 % in January). It was established that «average monthly temperature in July» exerted the greatest direct influence on LE; thus, if this parameter grows by 1 %, it results in additional 1.7 days of LE.*

*«Average precipitations quantity in January» turned out to be the most significant factor leading to a decrease in LE; a 1 % growth in this parameter resulted in LE decrease by 0.12 days. It was shown that mathematical expectancy of LE loss variability in RF regions obtained basing on 85 scenarios of weather and climatic conditions ranged from -4.2 days to 348.7 days. Overall in the RF climate-associated losses in LE taken as weighted average as per population number amounted to 191.7 days. It was established that climate-associated losses in LE were authentically lower in North Caucasian regions than in regions located in temperate zone with Atlantic-continental and continental climate (by 1.6 and 1.8 times accordingly). We also comparatively analyzed losses in LE due to influence exerted by climate in RF regions distributed into different groups (clusters) as per socioeconomic parameters; the analysis revealed authentic differences between the second and the fourth cluster ( $p=0.01$ ), and between the third and the fourth ones ( $p=0.006$ ). We didn't reveal any authentic differences in climate-associated losses in LE among clusters as per sanitary-epidemiologic parameters.*

**Key words:** life expectancy, climate, weather-climatic factor, global climatic change, artificial neuron networks, factor analysis, RF population, demographic policy in the RF.

© Zaitseva N.V., Kleyn S.V., Kiryanov D.A., Glukhikh M.V., Kamaltdinov M.R., 2020

**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>).

**Svetlana V. Kleyn** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department for Systemic Procedures of Sanitary-Hygienic Analysis and Monitoring (e-mail: kleyn@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-5713>).

**Dmitrii A. Kiryanov** – Candidate of Technical Sciences, Head of the Department for Mathematical Modeling of Systems and Processes; Associate Professor at Department for Human Ecology and Life Safety (e-mail: kda@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5406-4961>).

**Maksim V. Glukhikh** – Post-graduate student, Junior researcher (e-mail: gluhih@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-8306>).

**Marat R. Kamaltdinov** – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior researcher acting as the Head of the Department for Situation Modeling and Expert and Analytical Management Techniques Laboratory (e-mail: kmr@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0969-9252>).

## References

1. Climate Change. *United Nations*, 2020. Available at: <https://www.un.org/ru/sections/issues-depth/climate-change/index.html> (30.09.2020) (in Russian).
2. Global Warming of 1.5°C. *Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC)*, 2018. Available at: <https://www.ipcc.ch/sr15/> (30.09.2020).
3. Kuz'min V. Rossiya stala polnopravnym uchastnikom Parizhskogo soglashiya po klimatu [Russia has become a full-fledged member of Paris climate agreement]. *Rossiiskaya gazeta*, 2019. Available at: <https://rg.ru/2019/09/23/rossiia-stala-polnopravnym-uchastnikom-parizhskogo-soglasheniia-po-klimatu.html> (30.09.2020) (in Russian).
4. Climate change and health. *World health organization*, 2018. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health> (30.09.2020) (in Russian).
5. Patz J.A., Frumkin H., Holloway T., Vimont D.J., Haines A. Climate change: challenges and opportunities for global health. *JAMA*, 2014, vol. 312, no. 15, pp. 1565–1580. DOI: 10.1001/jama.2014.13186
6. Achebak H., Devolder D., Ballester J. Trends in temperature-related age-specific and sex-specific mortality from cardiovascular diseases in Spain: a national time-series analysis. *Lancet Planet Health*, 2019, vol. 3, no. 7, pp. e297–306. DOI: 10.1016/S2542-5196(19)30090-7
7. Medina-Ramon M., Schwartz J. Temperature, temperature extremes, and mortality: a study of acclimatization and effect modification in 50 US cities. *Occupational and Environmental Medicine*, 2007, vol. 64, no. 12, pp. 827–833. DOI: 10.1136/oem.2007.033175
8. Zhang L., Ye T., Zhou M., Wang C., Yin P., Hou B. Mortality effects of heat waves vary by age and area: a multi-area study in China. *Environmental Health*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 54. DOI: 10.1186/s12940-018-0398-6
9. Li G., Huang J., Xu G., Pan X., Qian X., Xu J., Zhao Y., Zhang T. [et al.]. Temporal variation in associations between temperature and years of life lost in a southern China city with typical subtropical climate. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 4650. DOI: 10.1038/s41598-017-04945-6
10. Liu J., Ma Y., Wang Y., Li S., Liu S., He X., Li L., Guo L. [et al.]. The impact of cold and heat on years of life lost in a northwestern Chinese city with temperate continental climate. *Environmental Research and Public Health*, 2019, vol. 16, no. 19, pp. 3529. DOI: 10.3390/ijerph16193529
11. Doherty R.M., Heal M.R., O'Connor F.M. Climate change impacts on human health over Europe through its effect on air quality. *Environmental Health*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 118. DOI: 10.1186/s12940-017-0325-2
12. Orru H., Ebi K. L., Forsberg B. The interplay of climate change and air pollution on health. *Current environmental health reports*, 2017, vol. 4, no. 4, pp. 504–513. DOI: 10.1007/s40572-017-0168-6
13. Finch C.E., Beltran-Sanchez H., Crimmins E.M. Uneven futures of human lifespans: Reckonings from Gompertz mortality rates, climate change, and air pollution. *Gerontology*, 2014, vol. 60, no. 2, pp. 183–188. DOI: 10.1159/000357672
14. Chen K., Fiore A.M., Chen R., Jiang L., Jones B., Schneider A., Peters A., Bi J., Kan H., P.L. Kinney Future ozone-related acute excess mortality under climate and population change scenarios in China: A modeling study. *PLOS Medicine*, 2018, vol. 15, no. 7, pp. e1002598. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002598
15. Hauer M.E., Santos-Lozada A.R. Inaction on climate change projected to reduce European life expectancy. *Population research and policy review*, 2019, no. 13, pp. 14. DOI: 10.1007/s11113-020-09584-w
16. Revich B.A., Shaposhnikov D.A. Influence features of cold and heat waves to the population mortality – the city with sharply continental climate *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2017, vol. 104, no. 2, pp. 84–90 (in Russian). DOI: 10.20333/2500136-2017-2-84-90
17. Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Anisimov O.A., Belolutsкая 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). DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-9-791-798
18. Riski i vygody dlya Rossiiskoi Federatsii ot global'nogo izmeneniya klimata [Global climatic change: risks and benefits for the Russian Federation]. *Rosgidromet*, 2014. Available at: <http://www.meteorf.ru/special/press/releases/8435/> (30.09.2020) (in Russian).
19. Slyusar' K.S. Osobennosti protekaniya demograficheskikh protsessov v Altaiskom krae [Peculiarities of demographic processes in Altai region]. *Aktual'nye voprosy funktsionirovaniya ekonomiki Altaiskogo kraja*, 2010, no. 2, pp. 64–74 (in Russian).
20. Kvasha E.A., Khar'kova T.L. Regional peculiarities of mortality in Russia at the beginning of XXI century from the standpoint of incompleteness of epidemiological transition. *Voprosy statistiki*, 2010, no. 7, pp. 29–41 (in Russian).

Zaitseva N.V., Kleyn S.V., Kiryanov D.A., Glukhikh M.V., Kamaltdinov M.R. Emergence and variability of influence exerted by weather and climatic factors on life expectancy in the Russian Federation taking into account differentiation of regions as per socioeconomic and sanitary-epidemiologic determinants. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 62–75. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.07.eng

Получена: 02.09.2020

Принята: 03.12.2020

Опубликована: 30.12.2020

Научная статья

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИФРОВЫХ УСТРОЙСТВ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МИОПИИ У ШКОЛЬНИКОВ

**О.М. Филькина, Е.А. Воробьева, Н.В. Долотова, О.Ю. Кочерова, А.И. Малышкина**

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова, Россия,  
153045, г. Иваново, ул. Победы, 20

*Использование цифровых устройств существенно повышает риски ухудшения здоровья детей, связанные с увеличением зрительной и статической нагрузки, малоподвижным образом жизни, интенсификацией интеллектуальной деятельности, психологическим дискомфортом.*

*Представлены результаты исследования частоты, длительности и цели использования различных цифровых устройств (сотовый телефон, компьютер, планшет, ноутбук) школьниками первых, пятых, 9–11-х классов. Все школьники используют цифровые устройства, наиболее часто – сотовый телефон и компьютер. В первом классе почти 3/4 школьников пользуются сотовым телефоном, половина – компьютером, одна треть использует планшет, каждый пятый – ноутбук. Среди пятиклассников практически все пользуются сотовым телефоном, две трети – компьютером, половина – ноутбуком и планшетом. Среди старшеклассников также практически все пользуются сотовым телефоном, 3/4 подростков – компьютером, треть – ноутбуком и значительно реже – планшетом. С возрастом увеличивается число используемых цифровых устройств с 1,8 у первоклассников до 2,6 у пятиклассников и 2,3 у старшеклассников. Среднее время использования цифровых устройств в течение дня также увеличивается с 3 ч у первоклассников до 8,1 ч у старшеклассников.*

*У большинства школьников выявлены болезни органа зрения, а именно нарушения рефракции и аккомодации, среди которых у первоклассников преобладают нарушения аккомодации, у пятиклассников и старшеклассников – миопия. За период школьного обучения число детей с миопией увеличивается в 2,1 раза. Расчет относительного риска показал, что использование цифровых устройств 6 ч и более в течение дня повышает риск развития миопии в 1,8 раза.*

**Ключевые слова:** школьники, анкетирование, цифровые устройства, длительность использования, диагностика нарушений зрения, болезни органа зрения, миопия, относительный риск.

Электронные цифровые устройства играют положительную роль в жизни современного человека, став его незаменимым помощником во всех областях жизни [1]. В век информационных технологий дети начинают пользоваться различными цифровыми устройствами с раннего возраста [2–5]. По воле родителей информационные технологии входят в жизнь детей с первых лет жизни, с ростом ребенка их влияние расширяется и становится все более мощным [2]. Формирование цифровых навыков у детей, с одной стороны, способствует развитию интеллектуального компонента человеческого потенциала. У детей, использующих цифровую технику, в большей степени

сформированы навыки мышления, памяти, внимания, воображения и цифровые компетенции [1–2]. С другой стороны, компьютеры, ноутбуки, планшеты, сотовые телефоны, смартфоны приносят не только пользу, но и оказывают отрицательное влияние на здоровье человека, особенно растущего организма [6–9]. Крупномасштабных национальных исследований, посвященных этой проблеме, в настоящее время практически не проводится.

Цифровая среда существенно повышает риски ухудшения здоровья детей, связанные с увеличением зрительной и статической нагрузок, малоподвижным образом жизни, интенсификацией интеллектуаль-

© Филькина О.М., Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Кочерова О.Ю., Малышкина А.И., 2020

**Филькина Ольга Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом охраны здоровья детей (e-mail: omfilkina@mail.ru; тел.: 8 (903) 888-91-94; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2228-748X>).

**Воробьева Елена Анатольевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела охраны здоровья детей (e-mail: ivniidet@mail.ru; тел.: 8 (909) 249-88-44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2820-9714>).

**Долотова Наталья Васильевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела охраны здоровья детей (e-mail: dolotovan@inbox.ru; тел.: 8 (903) 879-17-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-0580>).

**Кочерова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела охраны здоровья детей (e-mail: ivniidet@mail.ru; тел.: 8 (961) 246-24-41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2473-8339>).

**Малышкина Анна Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: ivniimid@inbox.ru; тел.: 8 (4932) 33-62-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-0563>).

ной деятельности, психологическим дискомфортом [6, 10–12]. Существенное изменение образа жизни современных детей по сравнению с предыдущими поколениями привело к дефициту двигательной активности и продолжительности пребывания на открытом воздухе на фоне высоких учебных нагрузок [11]. Это в сочетании с активным использованием гаджетов, цифровых устройств, действием новых гигиенических факторов, постоянным воздействием электромагнитных излучений способствует формированию риска нарушений психического и физического здоровья [12]. Нередко неконтролируемое использование цифровых устройств приводит к нарушениям осанки, снижению остроты зрения, возникновению головных болей, повышению артериального давления, снижению концентрации внимания, психоэмоциональному напряжению, возникновению гаджетозависимости [13–18]. Использование ноутбуков для занятий учащихся младших классов даже при соответствии мебели ростовым параметрам обучающихся не обеспечивает соблюдения благоприятной рабочей позы и увеличивает риск нарушения костно-мышечной системы и зрения [19].

В школе в процессе обучения длительность и правильность использования цифровых устройств нормируется, чередуются виды занятости обучающихся для уменьшения отрицательного влияния на здоровье [19–22]. Определены безопасные регламенты работы школьников с электронными ресурсами [19]. Разработан метод интегральной гигиенической оценки рабочей позы ребенка во время работы на компьютере и метод определения развития зрительного утомления у школьников [19, 21]. В домашних условиях в свободное время эта деятельность практически не контролируется [2–3].

С точки зрения влияния цифровых устройств на здоровье детей необходим анализ временных затрат, длительности использования детьми различного возраста цифровой техники. В исследовании А.А. Шабуновой, А.В. Короленко [2] установлено, что наиболее высокими значениями индекса здоровья обладают дети, достаточно редко использующие компьютер и смартфон, что свидетельствует о необходимости контроля за частотой и продолжительностью контакта детей с цифровыми устройствами.

В современном обществе нарушения зрения у детей относят к числу наиболее важных медико-социальных проблем. В настоящее время в России появился термин «эпидемия миопии». При поступ-

лении в первый класс 2,4 % детей уже близоруки. 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 % [14]. Определению рисков развития миопии в детском возрасте посвящено большое количество работ, особенно зарубежных [14, 17–18]. Ряд исследователей изучали влияние цифровых устройств, в частности компьютера, мобильного телефона, на зрение детей [6–7, 14, 17–18]. Внимание родителей к зрительной деятельности ребенка может существенно снизить риск развития близорукости. Контроль за использованием электронных цифровых устройств снижает риск развития миопии у детей более чем в два раза [14].

**Цель исследования** – дать характеристику использования различных цифровых устройств и определить риск длительности их применения для формирования болезней органа зрения у детей в период школьного обучения.

**Материалы и методы.** Проведено анкетирование 140 первоклассников, 170 пятиклассников и 204 старшеклассников (9–11-е классы), обучающихся в общеобразовательных средних школах г. Иваново, для выявления частоты, длительности, места и цели использования различных цифровых устройств. Проведен комплекс исследований для диагностики нарушений зрения у этих школьников: дистанционная авторефрактометрия, визометрия, непрямая офтальмоскопия. Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 6.0. Различия показателей считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ . Для расчета относительного риска (ОР) использовалась лицензионная программа OpenEpi 303. Показатель относительного риска применяется для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска, при исследованиях, когда анализируемые группы формируются по признаку наличия или отсутствия фактора риска. При значениях ОР более единицы делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь).

**Результаты и их обсуждение.** Анкетирование показало, что все первоклассники широко используют цифровые устройства. Наиболее часто используются сотовый телефон (71,4 %) и компьютер (51,4 %), реже – планшет (35,6 %) и ноутбук (18,6 %) (табл. 1).

Таблица 1

Частота использования цифровых устройств школьниками, %

| Цифровое устройство | Первые классы, $n = 140$ |               | Пятые классы, $n = 170$ |               | 9–11-е классы, $n = 204$ |               |
|---------------------|--------------------------|---------------|-------------------------|---------------|--------------------------|---------------|
|                     | используют               | не используют | используют              | не используют | используют               | не используют |
| Телефон             | 71,4                     | 28,6          | 97,6                    | 2,4           | 98,1                     | 1,9           |
| Компьютер           | 51,4                     | 48,6          | 69,1                    | 30,9          | 77,4                     | 22,6          |
| Планшет             | 35,6                     | 64,4          | 48,2                    | 51,8          | 18,6                     | 81,4          |
| Ноутбук             | 18,6                     | 81,4          | 49,4                    | 50,6          | 33,7                     | 66,3          |

Сотовым телефоном 45,7 % первоклассников пользуются ежедневно, 18,6 % – 2–3 раза в неделю, 5,7 % – один раз в неделю, 1,4 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования телефоном у 18,6 % первоклассников составляет менее часа, у 25,7 % – один час, у 24,3 % – 2–4 ч, у 2,9 % – более 6 ч. Все указали, что пользуются телефоном дома. Кроме того, 5,7 % первоклассников используют телефон в школе, 4,3 % – в других местах. Наиболее часто телефон используется первоклассниками для игр (78 %), просмотра видеороликов (54 %), общения (30 %), реже – для поиска необходимой информации (20 %), рисования (18 %), чтения (6 %), моделирования и анимации (6 %). Не пользуются телефоном 28,6 % первоклассников.

Компьютером пользуется половина первоклассников (51,4 %), из них 12,9 % – ежедневно, 18,5 % – 2–3 раза в неделю, 7,1 % – раз в неделю, 12,9 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования компьютером у 24,3 % первоклассников составляет менее часа, у 15,7 % – один час, у 10,0 % – 2–4 ч, у 1,4 % – более 6 ч. Все указали, что пользуются компьютером дома, кроме того 1,4 % – в других местах. Наиболее часто компьютер используется первоклассниками для просмотра фильмов, видеороликов (58,3 %) и игр (55,6 %), реже – для рисования (25 %), поиска необходимой информации (22,2 %), общения (5,6 %), ввода информации (5,6 %), моделирования и анимации (2,8 %), подготовки презентаций (2,8 %). Не пользуются компьютером 48,6 % первоклассников.

Планшетом пользуются треть первоклассников (35,6 %), из них 15,7 % – ежедневно, 7,1 % – 2–3 раза в неделю, 1,4 % – раз в неделю, 11,4 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования планшетом у 11,4 % первоклассников составляет менее часа, у 11,4 % – один час, у 10,0 % – 2–4 ч, у 1,4 % – более 6 ч. 96 % опрошенных указали, что пользуются планшетом дома, 4 % – в других местах. Наиболее часто планшет используется первоклассниками для игр (92 %), просмотра фильмов, видеороликов (40 %) и рисования (40 %), реже – для поиска необходимой информации (28 %), общения (8 %), моделирования и анимации (8 %), чтения (4 %), ввода информации (4 %). Не пользуются планшетом 64,4 % первоклассников.

Значительно реже первоклассники используют ноутбук (18,6 %). Ежедневно ноутбуком не пользуется ни один первоклассник, 5,7 % пользуются ноутбуком 2–3 раза в неделю, 4,3 % – один раз в неделю, 8,6 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования ноутбуком у 10,0 % первоклассников составляет менее часа, у 8,6 % – один час. 92,3 % опрошенных указали, что пользуются ноутбуком дома, 7,7 % – в других местах. Наиболее часто ноутбук используется первоклассниками для просмотра фильмов, видеороликов (69,2 %) и игр (38,5 %), реже – для поиска необходимой информации (23,1 %), рисования (23,1 %), общения (7,7 %),

чтения (7,7 %). Не пользуются ноутбуком 81,4 % первоклассников.

Обучающиеся пятых классов используют цифровые устройства в большей степени по сравнению с первоклассниками ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто также используются сотовый телефон (97,6 %,  $p < 0,001$ ) и компьютер (69,1 %,  $p < 0,05$ ), реже – планшет (48,2 %,  $p > 0,05$ ) и ноутбук (49,4 %,  $p < 0,001$ ).

Сотовым телефоном 80,0 % пятиклассников пользуются ежедневно, 12,9 % – 2–3 раза в неделю, 4,7 % – раз в неделю. В течение дня время пользования телефоном у 7,1 % пятиклассников составляет менее часа, у 22,4 % – один час, у 42,3 % – 2–4 ч, у 5,8 % – 4–6 ч, у каждого пятого (20,0 %) – более 6 ч. 95,2 % указали, что пользуются телефоном дома, кроме того, более половины пятиклассников (56,6 %) используют телефон в школе, 47 % – в других местах. Наиболее часто телефон используется пятиклассниками для игр (75,9 %), общения (74,7 %), поиска необходимой информации (73,5 %), просмотра видеороликов (62,7 %), реже – для чтения (45,8 %), рисования (22,9 %), ввода информации (18,1 %), подготовки презентаций (16,9 %), моделирования и анимации (8,4 %). Не пользуются телефоном 2,4 % пятиклассников.

Компьютером пользуются две трети пятиклассников (69,1 %), каждый четвертый (25 %) – ежедневно, каждый пятый (20,2 %) – 2–3 раза в неделю, 10,7 % – раз в неделю, 13,1 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования компьютером у 17,6 % пятиклассников составляет менее часа, у 27 % – один час, у 16,5 % – 2–4 ч, у 5,9 % – 4–6 ч, у 2,4 % – более 6 ч. Большинство (93,2 %) указали, что пользуются компьютером дома, кроме того, 25,4 % – в школе, 3,4 % – в других местах. Наиболее часто компьютер используется пятиклассниками для поиска необходимой информации (72,9 %), просмотра фильмов, видеороликов (54,2 %), игр (49,2 %), подготовки презентаций (40,7 %), реже – для чтения (27,1 %), общения (23,7 %), рисования (15,3 %), ввода информации (13,6 %), моделирования и анимации (5,1 %). Не пользуются компьютером треть (30,9 %) пятиклассников.

Планшетом пользуются половина пятиклассников (48,2 %), из них 23,5 % – ежедневно, 8,2 % – 2–3 раза в неделю, 7,1 % – раз в неделю, 9,4 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования планшетом у 9,4 % пятиклассников составляет менее часа, у 20 % – один час, у 15,3 % – 2–4 ч, у 3,5 % – более 6 ч. 95,1 % опрошенных указали, что пользуются планшетом дома, 14,6 % – в школе, 12,2 % – в других местах. Наиболее часто планшет используется пятиклассниками для игр (78 %), поиска необходимой информации (51,2 %), реже – для чтения и рисования (по 29,3 %), общения (22 %), просмотра фильмов, видеороликов (19,5 %), ввода информации (7,3 %), подготовки презентаций (2,4 %). Не пользуются планшетом 51,8 % пятиклассников.

Ноутбук используют также половина пятиклассников (49,4 %). Ежедневно ноутбуком пользуются 4,7 % пятиклассников, 17,6 % – 2–3 раза в не-

делю, 11,8 % – раз в неделю, 15,3 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования ноутбуком у 16,5 % пятиклассников составляет менее часа, у 20 % – один час, у 8,2 % – 2–4 ч, у 3,5 % – 4–6 ч, у 1,2 % – более 6 ч. Большинство опрошенных (97,6 %) указали, что пользуются ноутбуком дома, 2,4 % – в школе, 4,8 % – в других местах. Наиболее часто ноутбук используется пятиклассниками для поиска необходимой информации (61,9 %), просмотра фильмов, видеороликов (52,4 %), игр (45,2 %), подготовки презентаций (40,5 %), реже – для чтения (21,4 %), общения и ввода информации (по 19 %), рисования (14,3 %). Не пользуются ноутбуком 50,6 % пятиклассников.

Обучающиеся 9–11-х классов также наиболее часто используют сотовый телефон (98,1 %) и компьютер (77,4 %), но значительно реже, чем пятиклассники, пользуются ноутбуком (33,7 %,  $p < 0,05$ ) и планшетом (18,6 %,  $p < 0,001$ ).

Сотовым телефоном практически все старшеклассники (92,3 %) пользуются ежедневно, 4,9 % – 2–3 раза в неделю, 0,9 % – раз в неделю. В течение дня время пользования телефоном у 1,9 % старшеклассников составляет менее часа, у 5,9 % – один час, у трети (30,1 %) – 2–4 ч, у 26,2 % – 4–6 ч, у трети (34,0 %) – более 6 ч. В отличие от первоклассников и пятиклассников, старшеклассники пользуются телефоном повсеместно: 95,1 % – дома, 80,2 % – в школе, столько же – в других местах. Наиболее часто телефон используется старшеклассниками для поиска необходимой информации (92,1 %), общения (86,1 %), просмотра видеороликов (66,3 %), реже – для чтения (57,4 %), игр (43,6 %), ввода информации (43,6 %), подготовки презентаций (11,9 %), рисования (5 %), моделирования и анимации (2,9 %). Не пользуются телефоном 1,9 % старшеклассников.

Компьютером пользуются 3/4 старшеклассников (77,4 %), более трети (39,2 %) – ежедневно, каждый пятый (20,6 %) – 2–3 раза в неделю, 4,9 % – раз в неделю, 12,7 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования компьютером у 16,5 % старшеклассников составляет менее часа, у 10,7 % – один час, у четверти (25,2 %) – 2–4 ч, у 12,6 % – 4–6 ч, у такого же количества – более 6 ч. Большинство (93,6 %) указали, что пользуются компьютером дома, кроме того 26,5 % – в школе, 12,7 % – в других местах. Наиболее часто компьютер используется старшеклассниками для поиска необходимой информации (89,8 %), подготовки презентаций (67,1 %), просмотра фильмов, видеороликов (65,8 %), общения (60,8 %), реже – для игр (50,6 %), ввода информации (35,4 %), чтения (30,4 %), моделирования и анимации (7,6 %), рисования (2,5 %). Не пользуются компьютером 22,6 % старшеклассников.

Ноутбук используют треть старшеклассников (33,7 %). Ежедневно ноутбуком пользуются 10,8 % старшеклассников, 14,9 % – 2–3 раза в неделю, 3 % – раз в неделю, 5 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования ноутбуком

у 9,7 % старшеклассников составляет менее часа, у 7,8 % – один час, у 11,7 % – 2–4 ч, у 1,9 % – 4–6 ч, у 3,9 % – более 6 ч. Все указали, что пользуются ноутбуком дома, кроме того 17,6 % – в других местах. Наиболее часто ноутбук используется старшеклассниками, так же, как и компьютер, для поиска необходимой информации (85,3 %), просмотра фильмов, видеороликов (58,8 %), общения (55,9 %), подготовки презентаций (41,2 %), реже – для игр (35,3 %), ввода информации (20,6 %), чтения (17,6 %), рисования, моделирования и анимации (по 5,9 %). Не пользуются ноутбуком две трети (66,3 %) старшеклассников.

Планшетом старшеклассники пользуются значительно реже (18,6 %), из них 6,9 % – ежедневно, 5,9 % – 2–3 раза в неделю, 0,9 % – раз в неделю, 4,9 % – реже одного раза в неделю. В течение дня время пользования планшетом у 4,9 % старшеклассников составляет менее часа, у 3,9 % – один час, у 5,8 % – 2–4 ч, у 0,9 % – 4–6 ч, у 2,9 % – более 6 ч. Все опрошенные указали, что пользуются планшетом дома, кроме того, 15,8 % – в школе, 21,1 % – в других местах. Наиболее часто планшет используется старшеклассниками для поиска необходимой информации (57,9 %), общения (47,4 %), чтения и игр (по 42,1 %), реже – для просмотра фильмов, видеороликов (31,6 %), подготовки презентаций (10,5 %), ввода информации (5,3 %). Не пользуются планшетом большинство (81,4 %) старшеклассников.

Следовательно, из цифровых устройств наиболее часто школьники используют сотовый телефон и компьютер, реже – планшет и ноутбук. В первом классе почти 3/4 школьников пользуются сотовым телефоном, половина – компьютером, одна треть использует планшет, каждый пятый – ноутбук. В среднем один первоклассник использует 1,8 цифровых устройств, преимущественно телефон, среднее время использования цифровых устройств одним ребенком в течение дня составляет 3 ч. Среди пятиклассников практически все пользуются сотовым телефоном, две трети – компьютером, половина – ноутбуком и планшетом. На одного пятиклассника в среднем приходится 2,6 цифровых устройств, среднее время использования различных цифровых устройств в течение дня составляет 6,3 ч. Среди старшеклассников также практически все пользуются сотовым телефоном, 3/4 подростков – компьютером, треть – ноутбуком и значительно реже – планшетом. Один старшеклассник в среднем использует 2,3 цифровых устройства, среднее время использования цифровых устройств одним подростком в течение дня составляет 8,1 ч. С возрастом число используемых цифровых устройств одним школьником увеличивается с 1,8 у первоклассников до 2,6 у пятиклассников и 2,3 у старшеклассников. Среднее время использования цифровых устройств в течение дня также увеличивается с 3 ч у первоклассников до 8,1 ч у старшеклассников.

При комплексном офтальмологическом обследовании выявлена высокая частота болезней органа зрения у школьников (табл. 2).

Частота выявленных болезней глаза и его придаточного аппарата у школьников, %

| Болезни глаза и его придаточного аппарата       | Код по МКБ X | Первые классы,<br>n = 126 | Пятые классы,<br>n = 168 | 9–11-е классы,<br>n = 198 | p <sub>1-3</sub> |
|---|--------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
|   |              | 1                         | 2                        | 3                         |                  |
| Воспаление век (блефарит)                       | H 01.0       | –                         | 1,2                      | –                         |                  |
| Болезни слезного аппарата                       | H 04.1       | –                         | 1,2                      | 2,0                       |                  |
| Косоглазие (гетерофория)                        | H 50.5       | –                         | 1,2                      | –                         |                  |
| Нарушения рефракции и аккомодации, в том числе: | H 52         | 98,4                      | 84,4                     | 93,0                      |                  |
| – гиперметропия                                 | H 52.0       | 12,7                      | 13,1                     | 1,0                       | 0,0015           |
| – миопия  | H 52.1       | 17,4                      | 32,1                     | 36,5                      | 0,0098           |
| – астигматизм                                   | H 52.2       | 14,3                      | 8,3                      | 20,2                      | > 0,05           |
| – анизометропия и анизейкония                   | H 52.3       | 1,6                       | 8,3                      | 3,0                       | > 0,05           |
| – нарушения аккомодации                         | H 52.5       | 52,4                      | 22,6                     | 32,3                      | 0,0111           |
| Расстройства зрения, в том числе:               | H 53         | 1,6                       | 10,8                     | 3,0                       |                  |
| – амблиопия вследствие анопсии                  | H 53.0       | –                         | –                        | 1,0                       |                  |
| – субъективные зрительные расстройства          | H 53.1       | 1,6                       | 10,8                     | 2,0                       | > 0,05           |
| <b>Всего с патологией</b>                       |              | <b>100</b>                | <b>98,8</b>              | <b>98,0</b>               |                  |
| <b>Без патологии</b>                            |              | –                         | <b>1,2</b>               | <b>2,0</b>                |                  |

У всех первоклассников диагностировались болезни глаза и его придаточного аппарата. С наибольшей частотой выявлялись нарушения рефракции и аккомодации (у 98,4 %), среди которых преобладали нарушения аккомодации (у 52,4 %). Кроме того, у 17,4 % детей выявлялась миопия, у 14,3 % – астигматизм, у 12,7 % – гиперметропия, у 1,6 % – анизометропия и анизейкония. У 1,6 % первоклассников отмечались расстройства зрения, а именно субъективные зрительные расстройства.

У 98,8 % пятиклассников диагностировались болезни глаза и его придаточного аппарата. У них так же, как и у первоклассников, с наибольшей частотой выявлялись нарушения рефракции и аккомодации (у 84,4 %), среди которых преобладала миопия (у 32,1 %). Нарушения аккомодации определялись у 22,6 % пятиклассников, гиперметропия – у 13,1 %, астигматизм, анизометропия и анизейкония – по 8,3 %. Кроме того, у 1,2 % пятиклассников диагностировались воспаления век (блефарит), у 1,2 % – болезни слезного аппарата, у 1,2 % – косоглазие, у 10,8 % – субъективные зрительные расстройства.

У 98 % обучающихся 9–11-х классов диагностировались болезни глаза и его придаточного аппарата. У них так же, как у первоклассников и пятиклассников, с наибольшей частотой выявлялись нарушения рефракции и аккомодации (у 93 %), среди которых преобладала миопия (у 36,5 %). Нарушения аккомодации определялись у 32,3 % старшеклассников, астигматизм – у 20,2 %, анизометропия и анизейкония – у 3 %, гиперметропия – у 1 %. Кроме того, у 2 % старшеклассников диагностировались болезни слезного аппарата, у 3 % – расстройства зрения в виде амблиопии вследствие анопсии (у 1 %) и субъективных зрительных расстройств (у 2 %).

Следовательно, за период школьного обучения с возрастом увеличивается число детей с миопией в 2,1 раза ( $p = 0,0098$ ), снижается частота случаев гиперметропии в 12,7 раза ( $p = 0,0015$ ) и нарушений аккомодации – в 1,6 раза ( $p = 0,0111$ ). У пятиклассников по сравнению с первоклассниками и старшеклассниками отмечалась неоднозначная динамика болезней глаза и его придаточного аппарата. Частота астигматизма от первого к пятому классу снижалась в 1,7 раза, однако к 9–11-му классу увеличивалась в 2,5 раза. Частота нарушений аккомодации имела такую же динамику – снижение по сравнению с первоклассниками в 2,3 раза и последующее увеличение к 9–11-м классам в 1,4 раза. В свою очередь частота анизометропии и анизейконии увеличивалась в 5,3 раза к пятому классу и снизилась в 2,7 раза к 9–11-му. Частота гиперметропии однонаправленно снижалась, а частота миопии однонаправленно повышалась от первого к 9–11-му классам.

Учитывая, что старшеклассники в 2,7 раза больше, чем первоклассники, тратят времени на использование цифровых устройств ( $p = 0,044$ ), длительность использования различных цифровых устройств можно рассматривать как один из факторов риска развития миопии у школьников. Расчет относительного риска (ОР) показал, что использование цифровых устройств 6 ч и более в течение дня повышает риск развития миопии в 1,8 раза (ОР 1,8; 95 % ДИ 1,21–3,61,  $p < 0,05$ ).

#### Выводы:

1. Все школьники используют цифровые устройства, наиболее часто – телефон и компьютер. С возрастом увеличивается число используемых цифровых устройств с 1,8 у первоклассников до 2,6 у пятиклассников и 2,3 у старшеклассников. Среднее время использования цифровых устройств в те-

чение дня также увеличивается с 3 ч у первоклассников до 8,1 ч у старшекласников.

2. У большинства школьников выявлены болезни органа зрения, а именно нарушения рефракции и аккомодации, среди которых у первоклассников преобладают нарушения аккомодации, у пятиклассников и старшекласников – миопия. За период школьного обучения число детей с миопией увеличивается в 2,1 раза.

3. Использование цифровых устройств 6 ч и более в течение дня повышает риск развития миопии в 1,8 раза.

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

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

### Список литературы

1. Влияние гаджетов на развитие детей / Г.Н. Лукьянец, Л.В. Макарова, Т.М. Параничева, Е.В. Тюрина, М.С. Шибалова // Новые исследования. – 2019. – № 1 (57). – С. 25–35.
2. Шабунова А.А., Короленко А.В. Вовлеченность детей в цифровое пространство: тенденции гаджетизации и угрозы развитию человеческого потенциала // Вестник Удмуртского университета. Социология. Политология. Международные отношения. – 2019. – Т. 3, № 4. – С. 430–443.
3. Короленко А.В., Гордиевская А.Н. Человеческий потенциал детского населения: понимание и оценка // Социальное пространство. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 3.
4. Ravichandran P., De Bravo B.-F., Beauport R. Young children and screen time (TV, Computers, etc.). – Washington: National Center for Health Research, 2019. – P. 223–400.
5. The impact of home computer uses on children's activities and development / K. Subrahmanyam, R.E. Kraut, P.M. Greenfield, E.F. Gross // Future Child. – 2011. – № 10. – P. 123–144.
6. Усольцева Д.Д. Влияние современных гаджетов на здоровье школьников [Электронный ресурс] // Российская академия естествознания. – 2017. – URL: <https://school-science.ru/3/1/32591> (дата обращения: 03.06.2020).
7. Зубарев Ю.Б. Мобильный телефон и здоровье: монография. – 4-е изд. – М.: Библио-Глобус, 2019. – 234 с.
8. Sundus M. The impact of using gadgets on children // Journal of Depression and Anxiety. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 3. DOI: 10.4172/2167-1044.1000296
9. Woo E.H., White P., Lai C.W. Impact of information and communication technology on child health // J Paediatr Child Health. – 2016. – Vol. 6, № 52. – P. 590–594. DOI: 10.1111/jpc.13181
10. 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.
11. Борисова О.С., Ситинова А.А., Дуйсенбек Ф.Н. Влияние компьютера на здоровье и психику учеников // Интеграция психолого-педагогических наук и актуальных образовательных практик: сборник трудов международной студенческой научно-практической очной конференции. – М., 2019. – С. 43–48.
12. Солтан М.М., Титова Д.А., Шеметовец Т.Н. Донозологическая диагностика безопасности цифровой среды для психического здоровья подростков // Современная модель медицинского обеспечения детей в образовательных организациях: материалы VI Национального конгресса по школьной и университетской медицине. – Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2018. – Вып. 6. – С. 195–196.
13. Галузо И.В. Нужны ли мобильные устройства в учебном процессе? // Современное образование Витебщины. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 26–35.
14. Абдуллина А.М. Влияние компьютера на зрение школьника // Приоритетные задачи и стратегии развития педагогики и психологии: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – М., 2017. – С. 37–39.
15. Саньков С.В., Кучма В.Р. Гигиеническая оценка влияния на детей факторов современной электронной информационно-образовательной среды школ // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 3. – С. 98–103.
16. Психоэмоциональное состояние школьников при использовании ноутбука и планшета в процессе обучения / А.Г. Платонова, Н.Я. Яцковская, С.Н. Джуриная, Е.С. Шкарбан, Г.М. Саенко // Охрана здоровья и безопасность жизнедеятельности детей и подростков. Актуальные проблемы, тактика и стратегия действий: материалы IV Всероссийского конгресса по школьной и университетской медицине с международным участием. – СПб., 2014. – С. 262–264.
17. Visual consequences of electronic reader use: a pilot study / M.M. Maducdoc, A. Haider, A. Nalbandian, J.H. Youm, P.V. Morgan, R.W. Crow // Int Ophthalmol. – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 433–439. DOI: 10.1007/s10792-016-0281-9
18. Porcar E., Pons A.M., Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays // Int J Ophthalmol. – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. 881–885. DOI: 10.18240/ijo.2016.06.16
19. Гигиеническая регламентация использования электронных образовательных ресурсов в современной школе / М.И. Степанова, И.Э. Александрова, З.И. Сазанюк, Б.З. Воронова, И.П. Лашнева, Т.В. Шумкова // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 64–68.
20. 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.
21. ИТ технологии в общеобразовательных учебных заведениях / С.А. Кунтыш, И.Ю. Грибушкин, Е.Г. Холопов, М.А. Москаленко // Математика – это просто!: материалы второй межрегиональной научно-практической конференции преподавателей математики и физики под девизом. – СПб., 2020. – С. 71–75.
22. Гайдученок А.К. Профилактика гаджетозависимости и обеспечение безопасности школьников в интернете в работе школы // Цифровая трансформация образования: материалы научно-практической конференции. – Минск, 2018. – С. 67–68.

*Длительность использования цифровых устройств как один из факторов риска развития миопии у школьников / О.М. Филькина, Е.А. Воробьева, Н.В. Долотова, О.Ю. Кочерова, А.И. Малышкина // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 76–83. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.08*



Research article

## LONG USE OF DIGITAL DEVICES AS A RISK FACTOR THAT CAUSES MYOPIA OCCURRENCE IN SCHOOLCHILDREN

**O.M. Filkina, E.A. Vorobyova, N.V. Dolotova, O.Yu. Kocherova, A.I. Malyskina**

V.N. Gorodkov's Ivanovo Scientific Research Institute for motherhood and childhood, 20 Pobedy Str., Ivanovo, 153045, Russian Federation

*Use of digital devices results in much higher health risks for children caused by greater visual and static loads, low physical activity, intensified intellectual activity, and psychological discomfort.*

*The article focuses on results obtained in examining reasons why schoolchildren from the 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup>, and 11<sup>th</sup> grade use various digital devices, how frequently they do it and for how long they use mobiles, PC, pads, or laptops. All schoolchildren use digital devices, most frequently, mobile phones and PC. Almost ¾ children in the 1<sup>st</sup> grade use a mobile phone; half of them, a PC; 1/3 use a pad; and each fifth schoolchild uses a laptop. Practically all 5<sup>th</sup> grade children use a mobile phone; two thirds, a PC; half of them, a laptop or a pad. Also practically all senior schoolchildren use a mobile phone; three quarters, a PC; one third, a laptop; pads are used much less frequently. A number of used digital devices per 1 person grows with age, from 1.8 for 1<sup>st</sup> grade children to 2.6 for 5<sup>th</sup> grade children and 2.3 for senior schoolchildren. Average duration of digital devices use per day also grows from 3 hours for 1<sup>st</sup> grade children to 8.1 hours for senior schoolchildren.*

*Most schoolchildren tended to have diseases of the eye, namely refraction and accommodation disorders; accommodation disorders prevailed among 1<sup>st</sup> grade children, and myopia was more frequent among 5<sup>th</sup> grade children and senior schoolchildren. A number of children with myopia grows by 2.1 times during school years. Relative risk calculation revealed that if digital devices are in use for 6 hours or longer, it results in 1.8 times higher risks of myopia.*

**Key words:** schoolchildren, questioning, digital devices, duration of use, eyesight disorders diagnostics, diseases of the eye, myopia, relative risk.

### References

1. Luk'yanets G.N., Makarova L.V., Paranicheva T.M., Tyurina E.V., Shibalova M.S. Vliyanie gadzhetov na razvitie detei [Influence exerted by gadgets on children's development]. *Novye issledovaniya*, 2019, no. 1 (57), pp. 25–35 (in Russian).
2. Shabunova A.A., Korolenko A.V. Children's involvement in digital space: gadgetization trends and threats to human development. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Sotsiologiya. Politologiya. Mezhdunarodnye otnosheniya*, 2019, vol. 3, no. 4, pp. 430–443 (in Russian).
3. Korolenko A.V., Gordievskaya A.N. Human potential of the child population: understanding and assessment. *Sotsial'noe prostranstvo*, 2018, no. 5 (17), pp. 3 (in Russian).
4. Ravichandran P., De Bravo B.-F., Beauport R. Young children and screen time (TV, Computers, etc.). Washington, National Center for Health Research Publ., 2019, pp. 223–400 (in Russian).
5. Subrahmanyam K., Kraut R.E., Greenfield P.M., Gross E.F. The impact of home computer uses on children's activities and development. *Future Child*, 2011, no. 10, pp. 123–144 (in Russian).
6. Usol'tseva D.D. Vliyanie sovremennykh gadzhetov na zdorov'e shkol'nikov [Effects produced by modern gadgets on schoolchildren's health]. *Rossiiskaya akademiya estestvoznaniya*, 2017. Available at: <https://school-science.ru/3/1/32591> (03.06.2020) (in Russian).
7. Zubarev Yu.B. Mobil'nyi telefon i zdorov'e: monografiya [A mobile phone and health: a monograph]. 4<sup>th</sup> edition. Moscow, Biblio-Globus Publ., 2019, 234 p. (in Russian).

© Filkina O.M., Vorobyova E.A., Dolotova N.V., Kocherova O.Yu., Malyskina A.I., 2020

**Olga M. Filkina** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored RF Physician, Honored RF Scientist, Head of the Department for Children's Health Protection (e-mail: [omfilkina@mail.ru](mailto:omfilkina@mail.ru); tel.: +7 (903) 888-91-94; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2228-748X>).

**Elena A. Vorobyova** – Doctor of Medical Sciences, Leading researcher at the Department for Children's Health Protection (e-mail: [ivniideti@mail.ru](mailto:ivniideti@mail.ru); tel.: +7 (909) 249-88-44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2820-9714>).

**Natal'ya V. Dolotova** – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher at the Department for Children's Health Protection (e-mail: [dolotovan@inbox.ru](mailto:dolotovan@inbox.ru); tel.: +7 (903) 879-17-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-0580>).

**Olga Yu. Kocherova** – Doctor of Medical Sciences, Leading researcher at the Department for Children's Health Protection (e-mail: [ivniideti@mail.ru](mailto:ivniideti@mail.ru); tel.: +7 (961) 246-24-41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2473-8339>).

**Anna I. Malyskina** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: [ivniimid@inbox.ru](mailto:ivniimid@inbox.ru); tel.: +7 (4932) 33-62-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-0563>).

8. Sundus M. The impact of using gadgets on children. *Journal of Depression and Anxiety*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 3. DOI: 10.4172/2167-1044.1000296
9. Woo E.H., White P., Lai C.W. Impact of information and communication technology on child health. *J Paediatr Child Health*, 2016, vol. 6, no. 52, pp. 590–594. DOI: 10.1111/jpc.13181
10. 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).
11. Borisova O.S., Sitinova A.A., Duisenbek F.N. Vliyaniye komp'yutera na zdorov'e i psikhiku uchениkov [Impacts exerted by a PC on schoolchildren's health and mind]. *Integratsiya psikhologo-pedagogicheskikh nauk i aktual'nykh obrazovatel'nykh praktik: sbornik trudov mezhdunarodnoi studencheskoi nauchno-prakticheskoi ochnoi konferentsii*. Moscow, 2019, pp. 43–48 (in Russian).
12. Soltan M.M., Titova D.A., Shemetovets T.N. Donozologicheskaya diagnostika bezopasnosti tsifrovoi sredy dlya psikhicheskogo zdorov'ya podrostkov [Pre-nosologic diagnostics of digital environment safety for teenagers' mental health]. *Sovremennaya model' meditsinskogo obespecheniya detei v obrazovatel'nykh organizatsiyakh: Materialy VI Natsional'nogo kongressa po shkol'noi i universitetskoi meditsine*. Ekaterinburg, Izdatel'stvo UGMU Publ., 2018, vol. 6, pp. 195–196 (in Russian).
13. Galuzo I.V. Nuzhny li mobil'nye ustroystva v uchebnom protsesse? [Are mobile devices truly necessary for educational process?]. *Sovremennoe obrazovanie Vitebshchiny*, 2020, no. 1 (27), pp. 26–35 (in Russian).
14. Abdullina A.M. The impact of computer on sight. *Prioritetnye zadachi i strategii razvitiya pedagogiki i psikhologii: sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Moscow, 2017, pp. 37–39 (in Russian).
15. San'kov S.V., Kuchma V.R. Hygienic assessment of the impact of the modern schools' electronic information-educational environment on children. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie*, 2019, no. 3, pp. 98–103 (in Russian).
16. Platonova A.G., Yatskovskaya N.Ya., Dzhurinskaya S.N., Shkarban E.S., Saenko G.M. Psikhooemotsional'noe sostoyaniye shkol'nikov pri ispol'zovanii noutbuka i plansheta v protsesse obucheniya [Psychoemotional state of schoolchildren while using a laptop or a pad in educational process]. *Okhrana zdorov'ya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti detei i podrostkov. Aktual'nye problemy, taktika i strategiya deistvii: Materialy IV Vserossiiskogo kongressa po shkol'noi i universitetskoi meditsine s mezhdunarodnym uchastiem*. Sankt-Peterburg, 2014, pp. 262–264 (in Russian).
17. Maducdoc M.M., Haider A., Nalbandian A., Youm J.H., Morgan P.V., Crow R.W. Visual consequences of electronic reader use: a pilot study. *Int Ophthalmol*, 2017, no. 37 (2), pp. 433–439. DOI: 10.1007/s10792-016-0281-9
18. Porcar E., Pons A.M., Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays. *Int J Ophthalmol*, 2016, vol. 9, no. 6, pp. 881–885. DOI: 10.18240/ijo.2016.06.16
19. Stepanova M.I., Aleksandrova I.E., Sazanyuk Z.I., Voronova B.Z., Lashneva I.P., Shumkova T.V. 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).
20. Kuchma V.R., Tkachuk E.A., Efimova N.V. Hygienic assessment of the intensification of educational activity of children in modern conditions. *Voprosy shkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya*, 2015, no. 1, pp. 4–11 (in Russian).
21. Kuntys S.A., Gribushkin I.Yu., Kholopov E.G., Moskalenko M.A. IT tekhnologii v obshcheobrazovatel'nykh uchebnykh zavedeniyakh [IT in secondary schools]. *Materialy vtoroi mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii prepodavatelei matematiki i fiziki pod devizom «Matematika – eto prosto!»*. Sankt-Peterburg, 2020, pp. 71–75 (in Russian).
22. Gaiduchenok A.K. Profilaktika gadzhetozavisimosti i obespechenie bezopasnosti shkol'nikov v internete v rabote shkoly [Preventing gadget-dependence and providing safety for schoolchildren in the Internet used in educational process in school]. *Tsifrovaya transformatsiya obrazovaniya: Elektronnyi sbornik tezisov nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Minsk, 2018, pp. 67–68 (in Russian).

Filkina O.M., Vorobyova E.A., Dolotova N.V., Kocherova O.Yu., Malyshkina A.I. Long use of digital devices as a risk factor that causes myopia occurrence in schoolchildren. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 76–83. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.08.eng

Получена: 17.06.2020

Принята: 24.11.2020

Опубликована: 30.12.2020

Научная статья

## МАРКЕРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕАЛИЗАЦИИ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АЭРОГЕННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СОЕДИНЕНИЙ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ

С.Л. Валина<sup>1</sup>, И.Е. Штина<sup>1</sup>, О.А. Маклакова<sup>1,2</sup>, Д.А. Эйфельд<sup>1</sup>, О.Ю. Устинова<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

*Высокая распространенность у детей аллергических заболеваний, наличие их тесной связи с качеством среды обитания требуют новых подходов к организации диагностических и профилактических мероприятий.*

*Объектом исследования являлись 247 воспитанников дошкольных образовательных организаций. Установлено, что у детей, постоянно проживающих и / или посещающих не менее трех лет дошкольную образовательную организацию в условиях длительного аэрогенного воздействия низкодозовой химической нагрузки соединениями марганца, никеля (0,17–0,23 ПДК<sub>сс</sub>), содержание в крови данных металлов в 1,9–2,0 раза выше показателей группы сравнения, и в 1,7–2,1 раза – значений регионального фоновое уровня. Дошкольники с контаминацией биосред соединениями марганца и никеля в 1,3–4,5 раза чаще страдали atopическим дерматитом, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой ( $0,23 \leq R^2 \leq 0,73$ ;  $59,2 \leq F \leq 388,1$ ;  $p \leq 0,001$ ).*

*Патогенетическими особенностями реализации аллергических заболеваний, ассоциированных с аэрогенным воздействием химических веществ с сенсибилизирующей активностью, являются: активность общей воспалительной реакции, сенсибилизация у 54–86 % детей (кратность превышения показателей группы сравнения 1,5–4,3 раза), нарушение клеточного метаболизма, истощение ресурсов антиоксидантной защиты у 72 %, дефицит активности фагоцитарного и гуморального звена иммунитета (кратность снижения до 1,2 раза), нарушение цитокиновой регуляции (кратность различий – 2,4–2,5 раза), уменьшение экспрессии рецептора запуска активационного апоптоза, усиление симпатического влияния на модуляцию сердечного ритма у 26,0 % детей. На основании статистического анализа и построения моделей определены маркерные показатели реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений никеля и марганца, являющиеся целевыми для мероприятий профилактической направленности: увеличение распространенности сочетанных форм аллергопатологии, сопряженность с хроническими воспалительно-пролиферативными заболеваниями и расстройствами вегетативной нервной системы, повышение в крови уровня лейкоцитов, эозинофилов, специфического иммуноглобулина E к никелю, снижение фагоцитарного числа, содержания сывороточных IgM, IgA ( $0,07 \leq R^2 \leq 0,74$ ;  $19,3 \leq F \leq 713,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ).*

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, дети дошкольного возраста, атмосферный воздух, химические вещества с сенсибилизирующей активностью, марганец, никель, маркерные показатели.

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований в Российской Федерации и за рубежом аллергические заболевания относятся к группе наиболее распространенной патологии дет-

ского возраста [1–5]. Установлено, что заболеваемость отдельными нозологическими формами аллергии среди детей, проживающих в крупных промышленных центрах с размещением предприятий

© Валина С.Л., Штина И.Е., Маклакова О.А., Эйфельд Д.А., Устинова О.Ю., 2020

**Валина Светлана Леонидовна** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом гигиены детей и подростков (e-mail: valina@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-27-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>).

**Штина Ирина Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией комплексных проблем здоровья детей с клинической группой медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения (e-mail: shtina\_irina@mail.ru; тел.: 8 (342) 237-27-92; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>).

**Маклакова Ольга Анатольевна** – доктор медицинских наук, заведующий консультативно-поликлиническим отделением; доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-80-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

**Эйфельд Дарья Александровна** – кандидат биологических наук, заместитель директора по общим вопросам (e-mail: eisfeld@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-77-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>).

**Устинова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе; профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: ustinoва@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-64; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

металлургического, машиностроительного профиля, электроэнергетики и высокой насыщенностью автотранспортом, в 4,5 раза превышает аналогичные показатели территорий относительного санитарно-эпидемиологического благополучия. Одним из ведущих факторов высокой распространенности аллергических заболеваний среди детского населения промышленно развитых городов является загрязнение атмосферного воздуха химическими веществами, обладающими сенсибилизирующей активностью (свинец, марганец, никель, хром), а также эффектом суммации или взаимного потенцирования негативных реакций [6–11].

Результаты мониторинговых наблюдений за качеством атмосферного воздуха в центрах активного промышленного производства свидетельствуют о постоянном присутствии ряда металлов (соединения марганца и никеля) в концентрациях, соответствующих или превышающих установленные гигиенические нормативы [12–15].

Являясь преимущественно гаптенами, аэрогенно поступающие химические вещества с сенсибилизирующей активностью в ходе метаболизма подвергаются окислению. Соединяясь с белками, они образуют специфичные комплексные антигены, провоцирующие высвобождение медиаторов местного воспаления и гистаминолиберацию [16]. Негативные факторы среды обитания играют роль триггеров или праймеров патологических процессов, развивающихся в критических органах и системах на фоне дестабилизации адаптационных процессов и повреждения механизмов резистентности [17–20].

Разработка новых подходов к формированию целевых групп населения и определению направленных лечебно-профилактических мероприятий с учетом негативных эффектов при контаминации биосред химическими веществами техногенного происхождения с сенсибилизирующей активностью позволит предотвратить высокие темпы роста заболеваемости аллергическими заболеваниями.

**Цель исследования** – установление у детей маркерных показателей реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений никеля и марганца.

**Материалы и методы.** В группу наблюдения вошли 107 детей в возрасте 5–7 лет, постоянно проживающих и / или посещающих не менее трех лет дошкольную образовательную организацию (ДОО) на территории с содержанием в атмосферном воздухе соединений никеля, марганца на уровне 0,17–0,23 ПДК<sub>сс</sub>. Группу сравнения составили 240 воспитанников ДОО, не подвергающихся воздействию аэрогенной экспозиции химических веществ с сенсибилизирующей активностью. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

Медицинские исследования реализованы с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией (1964 г., последний пересмотр – октябрь 2013 г.). Предварительно получено письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и обработку персональных данных.

Количественное определение содержания никеля и его соединений, марганца в крови детей выполнено согласно МУК 4.1.3230-14<sup>1</sup>.

Сбор медико-социологической информации был проведен методом анкетного опроса родителей.

Анализ заболеваемости осуществлен по данным медицинской учетной документации (ф.026/у–2000) и результатам врачебных осмотров (аллерголог, оториноларинголог, педиатр, невролог).

Лабораторная диагностика включала исследование интегральных гематологических показателей, иммунологического и метаболического статуса, неспецифической резистентности, уровня сенсибилизации, состояния окислительно-антиоксидантных процессов.

Оценка вегетативной регуляции выполнена методом кардиоинтервалографии с помощью кардиоритмографической программы «Поли-Спектр-8/ЕХ» («Нейрософт», Россия).

Анализ информации проводили в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Для сравнения групп по количественным признакам использовали двухвыборочный критерий Стьюдента. Оценку зависимостей между признаками выполняли методами однофакторного дисперсионного и корреляционно-регрессионного анализа. Для количественного описания тесноты связи признаков проводили расчет показателя отношения шансов ( $OR$ ) и его доверительного интервала ( $DI$ ). Различия полученных результатов являлись статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Химико-аналитическое исследование качества атмосферного воздуха территорий размещения ДОО (2014–2018 гг.) показало постоянное присутствие на территории наблюдения соединений никеля и марганца на уровне 0,17–0,23 ПДК<sub>сс</sub>. Среднее содержание соединений никеля и марганца составило  $0,00014 \pm 0,000029$  и  $0,00019 \pm 0,00004$  мг/м<sup>3</sup> соответственно, что было ниже показателей территории сравнения ( $0,000012 \pm 0,000002$  мг/м<sup>3</sup> и  $0,000025 \pm 0,000005$  мг/м<sup>3</sup>,  $p \leq 0,0001$ ).

При анализе содержания в крови химических веществ техногенного происхождения установлено, что у детей группы наблюдения присутствовали соединения никеля, марганца в концентрациях, в 1,9–2,0 раза превышающих показатели группы сравнения ( $0,0047 \pm$

<sup>1</sup> МУК 4.1.3230-14. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/495856222> (дата обращения: 12.09.2020).

$\pm 0,0013$  против  $0,0025 \pm 0,0006$  мкг/см<sup>3</sup> и  $0,022 \pm 0,012$  против  $0,011 \pm 0,001$  мкг/см<sup>3</sup> соответственно,  $p \leq 0,0001$ ) и в 1,7–2,1 раза – региональный фоновый уровень ( $p \leq 0,001$ ). Доля проб крови с повышенным содержанием соединений никеля и марганца в группе наблюдения была в 2,5–2,6 раза выше показателей группы сравнения (72,7 против 28,8 % и 57,1 против 22,1 %,  $p \leq 0,0001$ – $0,001$ ;  $4,6 \leq OR \leq 6,44$ ;  $2,53 \leq DI \leq 12,2$ ;  $0,0001 \leq p \leq 0,001$ ).

Оценка результатов социологического исследования показала отсутствие статистически значимых различий между анализируемыми выборками по социальным, медико-биологическим ( $p > 0,05$ ) и иным факторам (в том числе особенности видового состава растений и сроков их пыления), способным вызвать аналогичные нарушения здоровья детей.

Сравнительный анализ заболеваемости по данным медицинской учетной документации (ф.026/у) и врачебных осмотров показал, что у дошкольников с высоким уровнем в крови химических веществ с сенсibiliзирующей активностью атопический дерматит (L20.8, L20.9) диагностирован в 1,3 раза (48,6 и 36,7 %,  $p = 0,04$ ), аллергический ринит (J30.3, J30.4) – в 1,4 раза (25,0 и 18,4 %,  $p = 0,04$ ), бронхиальная астма (J45) – в 4,5 раза чаще, чем в группе сравнения (9,0 и 2,0 %,  $p = 0,003$ ). Доля детей с сочетанными формами респираторной и кожной аллергии в группе наблюдения превышает показатель группы сравнения в 1,5 раза (47,0 против 32,0 %,  $p = 0,007$ ). Установлена достоверная связь повышения уровня заболеваемости детей бронхиальной астмой с преобладанием аллергического компонента (J45.0), смешанной астмой (J45.8), атопическим дерматитом (L20.8, L20.9) с увеличением концентрации марганца в крови ( $0,23 \leq R^2 \leq 0,52$ ;  $59,2 \leq F \leq 279,5$ ;  $p \leq 0,001$ ). Вклад никеля и его соединений в формирование бронхиальной астмы с преобладанием аллергического компонента (J45.0), аллергии неуточненной (T78.4), атопического дерматита (L20.8, L20.9) может составлять 37,0–73,0 % ( $130,6 \leq F \leq 388,1$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Болезни органов дыхания и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, встречались соответственно у 94,0 и 67,0 % детей группы наблюдения, что в 1,6 раза чаще относительно данных группы сравнения (57,1 и 41,0 %, соответственно,  $p \leq 0,001$ ). Установлено, что в условиях аэрогенного воздействия соединений никеля и марганца вероятность формирования болезней данных классов (МКБ-10) была выше в 2,9–11,0 раза ( $OR = 2,9$ – $11,0$ ;  $DI = 1,64$ – $29,50$ ;  $p \leq 0,0001$ ). При сравнительном анализе частоты встречаемости отдельных нозологических форм класса болезней органов дыхания у детей группы наблюдения хронические болезни миндалин и аденоидов (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3, J35.8, J35.9) выявлялись в 3,0 раза чаще, чем в группе сравнения (42,0 против 14,0 %,  $p \leq 0,0001$ ). Установлена зависимость развития хронических болезней миндалин и аденоидов с содержанием соедине-

ний никеля и марганца в крови ( $0,18 \leq R^2 \leq 0,73$ ;  $45,03 \leq F \leq 713,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ). Наиболее значимые межгрупповые различия в структуре болезней нервной системы были установлены по нозологии «Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное» (G90.9): среди обследованных детей группы наблюдения эта патология диагностирована у 19,0 %, в то время как в группе сравнения – только у 10,0 % дошкольников ( $p = 0,02$ ). Вклад никеля в развитие расстройств вегетативной нервной системы составил 44,0 %, марганца – 74,0 % ( $F = 214,3$ – $757,9$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

При оценке изменений гематологических показателей о повышенной активности общей воспалительной реакции организма свидетельствовало наличие достоверных различий между содержанием лейкоцитов ( $(7,50 \pm 0,33) \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ), моноцитов ( $7,75 \pm 0,34$  %), тромбоцитов ( $(326,68 \pm 11,98) \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ) у детей группы наблюдения и физиологическими параметрами ( $p < 0,001$ ), а также показателями группы сравнения ( $(7,07 \pm 0,26) \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ,  $7,02 \pm 0,24$  %,  $(293,62 \pm 9,60) \cdot 10^9/\text{дм}^3$  соответственно,  $p = 0,000$ – $0,05$ ). Доля проб крови с повышенным содержанием моноцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в группе наблюдения составила 89,7; 60,7; 48,6 % соответственно, что в 1,2–1,6 раза выше показателей группы сравнения (73,8; 45,0; 30,6 %,  $p = 0,001$ – $0,007$ ). Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией никеля и его соединений и моноцитозом в крови ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,04$ ). Выявлена достоверная связь вероятности повышения уровня лейкоцитов в крови с увеличением содержания марганца в крови, вклад которого составил 26 % ( $F = 97,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

На участие в воспалении специфических реактивных клеточных форм указывает повышение у детей с контаминацией биосред металлами относительно количества эозинофилов в крови ( $4,38 \pm 0,58$  %) и эозинофильно-лимфоцитарного индекса ( $0,108 \pm 0,016$  усл. ед.) по отношению к физиологическим значениям ( $p < 0,0001$ ) и группе сравнения ( $3,17 \pm 0,36$  % и  $0,07 \pm 0,01$  усл. ед., соответственно,  $p \leq 0,001$ ). Праймирующий эффект данных химических веществ в отношении развития гиперреактивности подтверждает выявленная зависимость уровня эозинофилии от концентрации марганца ( $R^2 = 0,25$ ;  $F = 93,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ) и никеля в крови ( $R^2 = 0,32$ ;  $F = 126,9$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

Тенденция к снижению активности щелочной фосфатазы у детей группы наблюдения ( $342,88 \pm 12,41$  против  $366,84 \pm 10,26$  Е/дм<sup>3</sup>,  $p \leq 0,001$ ), вероятно, обусловлена мембранотоксическим эффектом действия марганца и активным метаболическим потреблением в процессе биотрансформации. О снижении белковообразовательной функции печени у детей с повышенным содержанием в крови химических веществ с сенсibiliзирующей активностью свидетельствует более низкий уровень общего белка ( $70,96 \pm 0,89$  г/дм<sup>3</sup>) и альбуминов ( $42,40 \pm 0,93$  г/дм<sup>3</sup>)

в сыворотке крови относительно аналогичных показателей в группе сравнения ( $72,54 \pm 0,59$  г/дм<sup>3</sup> и  $43,6 \pm 0,59$  г/дм<sup>3</sup>,  $p = 0,01-0,03$ ). Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией никеля и уровнем альбуминов в крови ( $r = -0,162$ ,  $p = 0,008$ ).

Истощение антиоксидантной защиты, выражающееся в снижении уровня общей антиоксидантной активности плазмы (АОА), отмечалось у 72 % детей группы наблюдения, что в 1,3 раза превышало показатель в группе сравнения (53 %,  $p = 0,001$ ). Среднегрупповое значение АОА у детей в условиях аэрогенного воздействия соединений никеля и марганца было ниже показателя группы сравнения ( $34,002 \pm 1,09$  против  $35,911 \pm 0,66$  %,  $p \leq 0,001$ ) и нижней границы физиологического норматива ( $p < 0,0001$ ). Вероятность истощения антиоксидантных резервов у детей группы наблюдения была в 2,3 раза выше, чем в группе сравнения ( $OR = 2,26$ ,  $DI = 1,27-4,10$ ;  $p = 0,009$ ).

Тенденцию к угнетению Th-1-зависимого ответа у детей с контаминацией биосред металлами характеризует снижение содержания наиболее значимого регулятора атопического процесса – гамма-интерферона, уровень которого был в 2,4 раза ниже показателя группы сравнения ( $3,26 \pm 2,91$  против  $7,84 \pm 3,25$  пг/мл,  $p = 0,03$ ).

Кратность превышения среднегруппового уровня белка VEGF, способствующего поддержанию процесса аллергического воспаления за счет способности повышать проницаемость сосудов, у детей группы наблюдения составила 2,5 раза относительно таковых данных группы сравнения ( $172,88 \pm 51,47$  и  $67,95 \pm 20,10$  пг/мл,  $p < 0,0001$ ).

Несмотря на то что количественный показатель продукции общего иммуноглобулина Е (IgE) не имел существенных различий у детей сравниваемых групп ( $101,51 \pm 35,12$  и  $78,84 \pm 31,09$  МЕ/мл,  $p = 0,25$ ), повышенные уровни специфических IgE выявлялись чаще у дошкольников группы наблюдения: 53,6 % детей имели IgE к шерсти кошки в значениях, превышающих нормативный уровень (в 2,3 раза выше показателя в группе сравнения – 23,1 %,  $p < 0,0001$ ;  $OR = 3,8$ ,  $DI = 2,09-7,07$ ;  $p < 0,0001$ ); 85,7 % – к *Aspergillus niger* (в 1,4 раза выше группы сравнения,  $p < 0,0001$ ;  $OR = 3,9$ ,  $DI = 2,01-7,95$ ;  $p < 0,0001$ ). Среднегрупповые значения IgE к *Dermatophagoides pteronissimus* и к *Aspergillus niger* у детей в условиях внешнесредовой экспозиции были также достоверно выше в 2,5–4,3 раза аналогичных показателей группы сравнения ( $0,4 \pm 0,14$  против  $0,16 \pm 0,06$  усл. ед. и  $0,26 \pm 0,09$  против  $0,06 \pm 0,03$  усл. ед.,  $p < 0,0001$ ). Выявленные особенности связаны с тем, что на начальном этапе техногенные химические факторы выступают в роли праймеров, индуцирующих процесс сенсибилизации. Кратность превышения уровня специфического иммуноглобулина Е к никелю у дошкольников группы наблюдения относительно аналогичного показателя группы сравнения соста-

вила 1,5 раза ( $0,28 \pm 0,05$  против  $0,18 \pm 0,02$  МЕ/см<sup>3</sup>,  $p < 0,0001$ ). Выявлена статистически достоверная причинно-следственная связь между уровнем IgE к никелю и содержанием никеля в крови ( $R^2 = 0,49$ ;  $F = 71,13$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

У детей с контаминацией биосред соединениями марганца и никеля установлена гипофункция гуморального звена иммунитета, характеризующаяся снижением у 64,2–72,5 % содержания сывороточных иммуноглобулинов М ( $1,21 \pm 0,04$  г/дм<sup>3</sup>) и G ( $10,16 \pm 0,29$  г/дм<sup>3</sup>) относительно физиологического норматива ( $p < 0,0001$ ). Кратность снижения уровня IgM по отношению к показателю группы сравнения составила 1,2 раза ( $1,21 \pm 0,04$  г/дм<sup>3</sup> и  $1,4 \pm 0,06$  г/дм<sup>3</sup>,  $p < 0,0001$ ), а вероятность снижения IgM в группе наблюдения была в 4,0 раза выше ( $OR = 4,01$ ,  $DI = 2,25-7,34$ ;  $p = 0,00$ ). Выявлена обратная корреляционная связь между содержанием никеля в крови и концентрацией IgM ( $r = -0,133$ ,  $p = 0,03$ ). Установлено, что у детей группы наблюдения более низкий уровень сывороточного IgA относительно значения в группе сравнения ( $1,39 \pm 0,07$  против  $1,49 \pm 0,11$  г/дм<sup>3</sup>,  $p < 0,0001$ ) обусловлен воздействием никеля ( $R^2 = 0,35$ ;  $F = 144,75$ ;  $p < 0,001$ ).

Анализ состояния неспецифической резистентности по показателям общего фагоцитоза позволил отметить у дошкольников группы наблюдения снижение значений фагоцитарного индекса ( $1,82 \pm 0,04$  усл. ед.) и фагоцитарного числа ( $0,88 \pm 0,06$  усл. ед.) до 1,2 раза по отношению к показателям группы сравнения ( $2,06 \pm 0,09$  и  $1,05 \pm 0,11$  усл. ед. соответственно,  $p \leq 0,001-0,01$ ). Количество детей с пониженным значением фагоцитарного числа в группе наблюдения составило 49,5 %, что в 1,6 раза выше аналогичного показателя группы сравнения (30,6 %,  $p = 0,001$ ). Вероятность снижения фагоцитарного числа в группе наблюдения в 2,2 раза выше относительно такового группы сравнения ( $OR = 2,2$ ,  $DI = 1,25-3,96$ ;  $p = 0,01$ ). Выявлено достоверное снижение фагоцитарного числа при увеличении содержания марганца в крови ( $R^2 = 0,07$ ;  $F = 19,3$ ;  $p = 0,0001$ ).

У 65,0 % детей с содержанием в крови химических соединений с сенсибилизирующей активностью, до 2,1 раза превышающей региональный фоновый уровень, отмечалось уменьшение экспрессии рецептора запуска активационного апоптоза среди CD95+ лимфоцитов относительно группы сравнения ( $14,65 \pm 2,45$  против  $23,95 \pm 3,52$  % и  $(0,43 \pm 0,08) \cdot 10^9$ /л против  $(0,68 \pm 0,14) \cdot 10^9$ /л,  $p \leq 0,001-0,002$ ). Вероятность снижения у детей группы наблюдения относительного количества CD3+CD95+ лимфоцитов в 7,2 раза, абсолютного количества – до 17,0 раза выше, чем в группе сравнения ( $7,25 \leq OR \leq 17,36$ ;  $3,92 \leq DI \leq 50,68$ ;  $p < 0,0001$ ).

Значимую роль в развитии аллергических реакций играют неспецифические механизмы, в частности, нарушение равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы. Усиление симпатического влияния на модуляцию

сердечного ритма отмечалось у каждого четвертого ребенка группы наблюдения (25,7 %), что в 2,3 раза чаще, чем в группе сравнения (11,0 %,  $p = 0,03$ ). Вероятность преобладания у этих детей симпатической регуляции в 2,7 раза выше, чем у дошкольников группы сравнения ( $OR = 2,7$ ;  $DI = 1,3-6,05$ ;  $p = 0,01$ ).

На основании статистического анализа данных санитарно-гигиенических, клинико-лабораторных, функциональных исследований, оценки зависимостей между признаками, построения и анализа моделей определены маркерные показатели и особенности патогенетических механизмов развития негативных эффектов в виде реализации аллергических реакций у дошкольников, подвергающихся длительному аэрогенному низкодозовому воздействию химических факторов.

В условиях аэрогенного влияния техногенных химических веществ с сенсибилизирующей активностью (соединения марганца и никеля) ключевыми патогенетическими звеньями развития аллергических заболеваний являются: для никеля – снижение белоксинтезирующей функции печени ( $\downarrow$ альбуминов;  $r = -0,162$ ,  $p = 0,008$ ), угнетение гуморального звена иммунного ответа ( $\downarrow$ IgM, IgA;  $R^2 = 0,35$ ;  $F = 144,75$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,133$ ,  $p = 0,03$ ), специфическая сенсибилизация ( $\uparrow$ IgE к никелю;  $R^2 = 0,49$ ;  $F = 71,13$ ;  $p \leq 0,0001$ ); для марганца – снижение фагоцитарной активности ( $\downarrow$ соединений фагоцитарного числа;  $R^2 = 0,07$ ;  $F = 19,3$ ;  $p = 0,0001$ ); связанные с содержанием соединений никеля и марганца в крови: неспецифическая сенсибилизация ( $\uparrow$ эозинофилов;  $0,25 \leq R^2 \leq 0,32$ ;  $93,2 \leq F \leq 126,9$ ;  $p \leq 0,0001$ ), активность общей воспалительной реакции ( $\uparrow$ моноцитов, лейкоцитов;  $r = 0,12$ ,  $p = 0,04$ ;  $R^2 = 0,26$ ;  $F = 97,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

Таким образом, маркерными показателями реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений никеля и марганца, являются: увеличение распространенности сочетанных форм аллергопатологии в 1,5 раза, сопряженность с хроническими воспалительно-пролиферативными заболеваниями (кратность различий – до 3,0 раза), расстройствами вегетативной нервной системы (кратность различий – 1,9 раза), выраженность неспецифического (лейкоцитоз – кратность повышения 1,1 раза) и иммунного воспаления (моноцитоз – кратность повышения 1,3 раза; угнетение гуморального звена (IgM, IgA) и снижение фагоцитарной активности (фагоцитарное число) – кратность различий 1,2 раза); специфическая сенсибилизация (повышение IgE к никелю – кратность различий 1,5 раза), неспецифической сенсибилизации (эозинофилия – кратность различий 1,5 раза), истощение антиоксидантной защиты (снижение АОА – кратность снижения 1,1 раза).

Установленные маркерные показатели являются целевыми для мероприятий диагностической и профилактической направленности. Основными направлениями профилактических мероприятий в отношении реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием химических веществ с сенсибилизирующей активностью, являются: снижение уровня содержания химических веществ в организме, санация хронических очагов инфекции, в том числе ЛОР-органов, снижение активности воспалительного процесса, восстановление антиоксидантной защиты и вегетативного гомеостаза, модуляция иммунного ответа.

#### Выводы:

1. В условиях длительного аэрогенного воздействия низкодозовой химической нагрузки соединениями никеля, марганца ( $0,17-0,23$  ПДК<sub>с</sub>) у детей с содержанием в крови данных металлов, в 1,7–2,1 раза превышающем региональный фоновый уровень, атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма диагностировались в 1,3–4,5 раза чаще относительно группы сравнения ( $0,23 \leq R^2 \leq 0,73$ ;  $59,2 \leq F \leq 388,1$ ;  $p \leq 0,001$ ).

2. У дошкольников с повышенным содержанием в крови соединений никеля и марганца установлены патогенетические особенности реализации аллергических заболеваний, проявляющиеся активностью общей воспалительной реакции у 60,7–89,7 %, сенсибилизацией – у 53,6–85,7 %, истощением антиоксидантных резервов – у 72,0 %, нарушением клеточного метаболизма, гуморального и фагоцитарного звена иммунитета – у 49,5–72,5 %, регуляции апоптоза – у 65,0 %, процессов межклеточного взаимодействия, вегетативным дисбалансом – у 25,7 % детей.

3. Определены маркерные показатели реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием химических веществ с сенсибилизирующей активностью (соединения никеля и марганца), являющиеся целевыми для мероприятий профилактической направленности: угнетение гуморального звена (IgM, IgA), специфическая сенсибилизация (IgE к никелю), связанные с воздействием никеля ( $0,35 \leq R^2 \leq 0,49$ ;  $71,13 \leq F \leq 144,75$ ;  $p \leq 0,001$ ); снижение фагоцитарной активности (фагоцитарное число), связанное с воздействием марганца ( $R^2 = 0,07$ ;  $F = 19,3$ ;  $p = 0,0001$ ); неспецифическая сенсибилизация (эозинофилия), воспаление (лейкоциты), обусловленные влиянием никеля, марганца ( $0,25 \leq R^2 \leq 0,32$ ;  $93,2 \leq F \leq 126,9$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

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

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

## Список литературы

1. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н. Аллергическая заболеваемость детей и подростков в современных экологических условиях // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 2. – С. 40–46.
2. Эффективность применения противовоспалительных препаратов антилейкотриенового действия (на примере алмонта) как средства, контролирующего терапию бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей / А.В. Бурлуцкая, В.Н. Фирсова, Д.В. Сутовская, Е.С. Траленко, А.Ф. Дремлюгова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 55, № 1–1. – С. 90–97.
3. Причины возникновения, клиника и лечение аллергического ринита и бронхиальной астмы (краткий обзор иностранной литературы) / М.Н. Гуртовая, Н.Я. Прокопьев, Е.Т. Колунин, Д.Г. Губин, А.М. Дуров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 29–37.
4. Швецова Е.С., Короткова Т.С. Распространенность аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения Липецкой области // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 92–93.
5. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind, E. Hallner, C. Almqvist, E. Ostblom, E. Melén, G. Pershagen [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 537–544. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02786.x
6. Association between particulate matter concentration and symptoms of atopic dermatitis in children living in an industrial urban area of South Korea / I. Oh, J. Lee, K. Ahn, J. Kim, Y.-M. Kim, C.S. Sim, Y. Kim // Environ Res. – 2018. – № 160. – P. 462–468. DOI: 10.1016/j.envres.2017.10.030
7. Shima M. Health Effects of Air Pollution: A Historical Review and Present Status // Nihon Eiseigaku Zasshi. – 2017. – Vol. 72, № 3. – P. 159–165. DOI: 10.1265/jjh.72.159
8. Нестерова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Современное состояние проблемы аллергического ринита у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 226–227.
9. Синёва Е.Л., Панкова В.Б., Саранча Е.О. Распространенность и структура заболеваний ЛОР-органов у детей промышленных регионов // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 2. – С. 48–52.
10. Эрнazarова Х.Х., Адылова З.У. Распространенность аллергических заболеваний в мире // International scientific review. – 2017. – Т. 33, № 2. – С. 48–52.
11. School environment associates with lung function and autonomic nervous system activity in children: a cross-sectional study / I. Paciencia, J.C. Rufo, D. Silva, C. Martins, F. Mendes, T. Rama, A. Rodolfo, J. Madureira [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – № 9. – P. 15156. DOI: 10.1038/s41598-019-51659-y
12. Анализ причинно-следственных связей уровней биологических маркеров экспозиции тяжелых металлов с их персонализированной дозой нагрузки в зоне влияния отходов крупного металлургического комбината / С.В. Клейн, С.А. Вековщина, С.Ю. Балашов, М.Р. Камалудинов, Н.Г. Атискова, А.В. Недошитова, С.С. Ханхареев, Е.В. Мадеева // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 29–35.
13. Анализ показателей иммунного статуса у детей в условиях аэрогенной экспозиции металлами / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, О.А. Бубнова, Е.А. Отавина, Н.В. Безрученко, А.А. Колегова, А.А. Мазунина, М.А. Гусельников // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 26–29.
14. Arruti A., Fernández-Olmo I., Irabien A. Impact of the global economic crisis on metal levels in particulate matter (PM) at an urban area in the Cantabria Region (Northern Spain) // Environ Pollut. – 2011. – Vol. 159, № 5. – P. 1129–1135. DOI: 10.1016/j.envpol.2011.02.008
15. SUNSPACE, A Porous Material to Reduce Air Particulate Matter (PM) / A. Zanoletti, F. Bilo, L. Borgese, L.E. Depero, A. Fahimi, J. Ponti, A. Valsesia, R. La Spina, T. Montini, E. Bontempi // Front Chem. – 2018. – № 6. – P. 534. DOI: 10.3389/fchem.2018.00534
16. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Сбоев А.С. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 17–22.
17. Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Алексеева А.В. Возрастная структура и динамика заболеваемости болезнями органов дыхания и вегетативной нервной системы у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия химических факторов техногенного происхождения // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 75–78.
18. Симонова И.Н., Антонюк М.В. Роль техногенного загрязнения воздушной среды в развитии бронхолегочной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – Т. 59, № 1. – С. 14–20.
19. Хисматуллина З.Н. Заболевания, связанные с воздействием химических факторов окружающей среды // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т. 16, № 20. – С. 170–178.
20. Silvestre M.C., Dos Reis V.M.S. Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases // An. Bras. Dermatol. – 2018. – Vol. 93, № 6. – P. 829–835. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187126

*Маркерные показатели реализации у детского населения аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений марганца и никеля / С.Л. Валина, И.Е. Штина, О.А. Маклакова, Д.А. Эйфельд, О.Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 84–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.09*

Research article

**MARKERS SHOWING ALLERGIC REACTIONS IN CHILDREN CAUSED BY AEROGENIC EXPOSURE TO MANGANESE AND NICKEL COMPOUNDS****S.L. Valina<sup>1</sup>, I.E. Shtina<sup>1</sup>, O.A. Maklakova<sup>1,2</sup>, D.A. Eifel'd<sup>1</sup>, O.Yu. Ustinova<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,  
82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation<sup>2</sup>Perm State University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

*High prevalence of allergic diseases among children and their close relation with quality of the environment require new approaches to organizing diagnostic and prevention activities.*

*Our research objects were 247 children attending pre-school children facilities (PSCF).*

*It was detected that children who permanently lived and/or attended a pre-school facility for not less than three years under long-term chemical aerogenic exposure to manganese and nickel compounds in low doses (0.17–0.23 MPC average daily) had contents of these metals in their blood that were 1.9–2.0 times higher than the same parameter in children from the reference group and 1.7–2.1 times higher than background level in the region. Pre-school children with their biological media being contaminated with nickel and manganese compounds suffered from atopic dermatitis, allergic rhinitis, and bronchial asthma 1.3–4.5 times more frequently ( $0.23 \leq R^2 \leq 0.73$ ;  $59.2 \leq F \leq 388.1$ ;  $p \leq 0.001$ ).*

*Allergic diseases associated with aerogenic exposure to chemicals with sensitizing power have certain pathogenetic peculiarities such as active overall inflammatory reaction; sensitization in 54–86 % children (the parameter is 1.5–4.3 times higher than in the reference group); cellular metabolism disorder; depletion of antioxidant protection resources in 72 % children; deficient activity of phagocytic and humoral section in immunity (1.2 times lower than in the reference group); cytokine regulation disorders (2.4–2.5 time difference); reduced expression of a receptor that induces activation apoptosis; stronger sympathetic influence on heart rate modulation in 26.0 % children. Basing on statistical analysis and model making, we determined markers that showed occurring allergic reactions caused by aerogenic exposure to manganese and nickel compounds. These markers are targets for prevention activities; they include growth in allergic pathologies prevalence; these pathologies occurring together with chronic inflammatory-proliferative diseases and disorders in the vegetative nervous system; increased contents of leukocytes, eosinophils, and immunoglobulin E specific to nickel in blood; a decrease in phagocyte number and contents of IgM, IgA in blood serum ( $0.07 \leq R^2 \leq 0.74$ ;  $19.3 \leq F \leq 713.2$ ;  $p \leq 0.0001$ ).*

**Key words:** allergic diseases, pre-school children, ambient air, chemicals with sensitizing power, manganese, nickel, markers.

**References**

1. Balabolkin I.I., Terletskaya R.N. Allergic case rate of children and adolescents in the modern ecological conditions. *Pediatr*, 2014, vol. 5, no. 2, pp. 40–46 (in Russian).
2. Burlutskaya A.V., Firsova V.N., Sutovskaya D.V., Tralenko E.S., Dremlyugova A.F. Anti-inflammatory antileukotrienes efficiency (almost as an example) to control bronchial asthma and allergic rhinitis in children. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, 2017, vol. 55, no. 1–1, pp. 90–97 (in Russian).
3. Gurtovaya M.N., Prokop'ev N.Ya., Kolunin E.T., Gubin D.G., Durov A.M. Allergic rhinitis and bronchial asthma: the incidence, causes, and treatment (review of foreign literature). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, vol. 10, no. 1, pp. 29–37 (in Russian).

© Valina S.L., Shtina I.E., Maklakova O.A., Eifel'd D.A., Ustinova O.Yu., 2020

**Svetlana L. Valina** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for Children and Teenagers Hygiene (e-mail: valina@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-27-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>).

**Irina E. Shtina** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory for Complex Issues of Children's Health with a Clinical Group dealing with Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (e-mail: shtina\_irina@mail.ru; tel.: +7 (342) 237-27-92; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>).

**Olga A. Maklakova** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Consulting and Polyclinic Department; Associate professor at the Department for Human Ecology and Life Safety (e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-80-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

**Dar'ya A. Eifel'd** – Candidate of Biological Sciences, Deputy Director responsible for general issues (e-mail: eisfeld@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-77-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>).

**Olga Yu. Ustinova** – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director responsible for clinical work; Professor at the Department for Human Ecology and Life Safety (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

4. Shvetsova E.S., Korotkova T.S. The prevalence of allergic diseases among all age groups of the population of Lipetsk region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 4, pp. 92–93 (in Russian).
5. Ballardini N., Kull I., Lind T., Hallner E., Almqvist C., Ostblom E., Melén E., Pershagen G. [et al.]. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. *Allergy*, 2012, vol. 67, no. 4, pp. 537–544. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02786.x
6. Oh I., Lee J., Ahn K., Kim J., Kim Y.-M., Sim C.S., Kim Y. Association between particulate matter concentration and symptoms of atopic dermatitis in children living in an industrial urban area of South Korea. *Environ Res*, 2018, no. 160, pp. 462–468. DOI: 10.1016/j.envres.2017.10.030
7. Shima M. Health Effects of Air Pollution: A Historical Review and Present Status. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 2017, vol. 72, no. 3, pp. 159–165. DOI: 10.1265/jjh.72.159
8. Nesterova A.V., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. The current state of the problem of allergic rhinitis in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 5, pp. 226–227 (in Russian).
9. Sineva E.L., Pankova V.B., Sarancha E.O. The prevalence and structure of ENT diseases in the children residing in the industrial regions. *Vestnik otorinolaringologii*, 2015, vol. 80, no. 2, pp. 48–52 (in Russian).
10. Ernazarova Kh.Kh., Adylova Z.U. The prevalence of allergic diseases in the world. *International scientific review*, 2017, vol. 33, no. 2, pp. 48–52 (in Russian).
11. Paciencia I., Rufo J.C., Silva D., Martins C., Mendes F., Rama T., Rodolfo A., Madureira J. [et al.]. School environment associates with lung function and autonomic nervous system activity in children: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 2019, no. 9, pp. 15156. DOI: 10.1038/s41598-019-51659-y
12. Kleyn S.V., Vekovshinina S.A., Balashov S.Yu., Kamaltdinov M.R., Atiskova N.G., Nedoshitova A.V., Khankhareev S.S., Madeeva E.V. Analysis of cause-effect relations of the levels of biological markers of exposure to heavy metals with their personalized loading dose in the areas of wastes' influence induced by the operation of the metallurgical plant in the past. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 29–35 (in Russian).
13. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Bubnova O.A., Otavina E.A., Bezruchenko N.V., Kolegova A.A., Mazunina A.A., Gusel'nikov M.A. Features of fixing the genetic polymorphism in dyads «mother-child» in the conditions of aerogenous exposure to metals. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 26–29 (in Russian).
14. Arruti A., Fernández-Olmo I., Irabien A. Impact of the global economic crisis on metal levels in particulate matter (PM) at an urban area in the Cantabria Region (Northern Spain). *Environ Pollut*, 2011, vol. 159, no. 5, pp. 1129–1135. DOI: 10.1016/j.envpol.2011.02.008
15. Zanoletti A., Bilo F., Borgese L., Depero L.E., Fahimi A., Ponti J., Valsesia A., La Spina R., Montini T., Bontempi E. SUN-SPACE, A Porous Material to Reduce Air Particulate Matter (PM). *Front Chem*, 2018, no. 6, pp. 534. DOI: 10.3389/fchem.2018.00534
16. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Sboev A.S. Medical and preventive technologies for risk management of health problems associated with exposure to environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 17–22 (in Russian).
17. Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Alekseeva A.V. Age structure and dynamics of the morbidity rate of respiratory and autonomous nervous system diseases in children living in conditions of the aerogenous impact of chemical factors of technogenic origin (cohort study). *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 75–78 (in Russian).
18. Simonova I.N., Antonyuk M.V. Role of industrial air pollution in growth of bronchopulmonary pathology. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*, 2015, vol. 59, no. 1, pp. 14–20 (in Russian).
19. Khismatullina Z.N. Zabolevaniya, svyazannye s vozdeistviem khimicheskikh faktorov okruzhayushchei sredy [Diseases caused by exposure to chemical environmental factors]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, 2013, vol. 16, no. 20, pp. 170–178 (in Russian).
20. Silvestre M.C., Dos Reis V.M.S. Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases. *An Bras Dermatol*, 2018, vol. 93, no. 6, pp. 829–835. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187126

Valina S.L., Shtina I.E., Maklakova O.A., Eysfel'd D.A., Ustinova O.Yu. Markers showing allergic reactions in children caused by aerogenic exposure to manganese and nickel compounds. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 84–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.09.eng

Получена: 29.09.2020

Принята: 21.11.2020

Опубликована: 31.12.2020

Научная статья

## АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ КОМПОНЕНТОВ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ОРГАНИЗМОВ КАК ЭЛЕМЕНТ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО НАДЗОРА ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

**Г.Ф. Мухаммадиева, А.Б. Бакиров, Д.О. Каримов, Э.Р. Кудояров, Л.Ш. Назарова, Я.В. Валова, М.М. Зиятдинова**

Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

*Контроль применения генно-модифицированных продуктов является задачей и составной частью риск-ориентированной модели надзора за безопасностью пищевой продукции во всем мире и в России в том числе.*

*Исследованы пищевые продукты отечественного производства на наличие регуляторных последовательно-стей, присущих генетически модифицированным организмам. Методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени проведены исследования 77 образцов продуктов на содержание в них фрагментов ДНК энхансера (E-35S) и промотора (P-35S) последовательности 35S вируса мозаики цветной капусты, терминатора гена нопалин-синтазы из *Agrobacterium tumefaciens* (T-NOS), энхансера (E-FMV) и промотора (P-FMV) 35S вируса мозаики норичника, а также растительной ДНК, включая ДНК сои.*

*Ни в одном из образцов не обнаружены элементы трансгенных конструкций, однако выявлены компоненты растительного происхождения, в том числе в 68,8 % проб установлено присутствие ДНК сои. Обнаружены факты фальсификации колбасных изделий, содержащих растительные ингредиенты. В 15,6 % случаев информация о составе продукта оказалась недостоверной, поскольку наличие ДНК сои не было отражено на потребительской упаковке. Результаты определения содержания ДНК сои и элементов трансгенных конструкций в пищевых продуктах свидетельствуют о введении дополнительных соевых ингредиентов, которые не были декларированы в соответствующих документах как рецептурные компоненты.*

*Учитывая полученные результаты, показано, что необходимо совершенствовать контроль за наличием генетически модифицированных источников и растительных компонентов, используемых в качестве ингредиентов для пищевой производств, так как фальсификация пищевых продуктов может способствовать изменениям не только потребительских свойств готовой продукции, но и нанести вред здоровью потребителей.*

**Ключевые слова:** генетически модифицированные организмы, энхансеры, промоторы, терминаторы, полимеразная цепная реакция, ДНК сои, растительная ДНК, фальсификация, безопасность пищевых продуктов.

© Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Назарова Л.Ш., Валова Я.В., Зиятдинова М.М., 2020  
**Мухаммадиева Гузель Фанисовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ufniiimt@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

**Бакиров Ахат Бариевич** – доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: fbun@uniimtech.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>).

**Каримов Денис Олегович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: karimovdo@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

**Кудояров Эльдар Ренатович** – младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

**Назарова Лилия Шамилевна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: lilinaz19@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9666-5650>).

**Валова Яна Валерьевна** – младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: Q.juk@yandex.ru; тел.: 8 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>).

**Зиятдинова Мунира Мунировна** – младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: munira.munirovna@yandex.ru; тел.: 8 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-7959>).

Интенсивное развитие генной инженерии в последние десятилетия привело к созданию новых методов селекционной работы, основанной на направленной модификации генома растений [1]. С каждым годом увеличивается производство и внедрение в сельское хозяйство растений с генетически измененными наследственными свойствами [2]. Генетическая модификация придает им особые свойства, которые характеризуют их устойчивость по отношению к неблагоприятным климатическим воздействиям, вредителям, пестицидам и болезням [3, 4]. По последним данным во всем мире генетически модифицированные культуры занимают почти 200 млн га земель [5]. Несмотря на опасения, связанные с недостаточной изученностью воздействия генетически модифицированных организмов (ГМО) на здоровье человека и окружающую природу, ежегодно появляются новые линии трансгенных растений [6–8]. Следует отметить, что на сегодняшний день, согласно International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA), в мире зарегистрировано 526 генетически модифицированных (ГМ) линий 32 видов растений [9]. Из них для использования в Российской Федерации разрешены 27 линий ГМ-культур (кукурузы – 15, сои – 10, сахарной свеклы – одна, риса – одна), однако выращивание ГМ-растений разрешено только на опытных участках [10]<sup>1</sup>. Тем не менее на продовольственном рынке среди товаров импортного производства, да и отечественного в том числе, мы можем встретить продукты питания, при получении которых использовались ГМО [11, 12].

Вопросы безопасности и контроля за применением ГМ-продуктов поднимаются во всем мире [13–15]. Так, пороговый уровень маркировки пищевой ГМ-продукции в Японии составляет 5 %, в Австралии и Новой Зеландии – 1 %, а в странах ЕАЭС – 0,9 % [16–18]. Отечественное законодательство также предусматривает информирование населения о содержании в продуктах ГМО [19]. В России с 26 декабря 2018 г. вступили в силу изменения в техническом регламенте о маркировке пищевой продукции. Если последняя произведена с использованием ГМО, то рядом с единым знаком обращения продукции на рынке Евразийского экономического союза наносится одинаковый с ним по форме и размеру знак в виде надписи «ГМО». Маркировать специальным знаком должны продукты, в которых уровень содержания ГМ-компонентов превышает 0,9 %<sup>2</sup>.

Неотъемлемой частью структуры питания населения России являются мясо и продукты его переработки. Часто источником генетически измененных компонентов в мясных продуктах является ГМ-соя, без которой сейчас не обходится практиче-

ски ни одно производство колбас. Однако важен не сам факт добавления растительного белка, а отсутствие информации об этом. При контроле соблюдения научно обоснованных рецептур и определении сырьевого состава готовых мясных продуктов нередко выявляется фальсификация как по содержанию, так и по качеству входящих в них компонентов [20, 21].

Одной из важнейших задач в рамках решения проблемы обеспечения качества и безопасности продуктов питания является разработка, освоение и развитие систем контроля сырья и готовых продуктов с использованием высокоэффективных методов анализа. В спектр методов, применяемых в рамках контроля и оценки безопасности использования ГМО, входит полимеразная цепная реакция (ПЦР), в том числе в режиме реального времени [22, 23].

**Цель работы** – исследование пищевых продуктов отечественного производства на наличие регуляторных последовательностей, присущих генетически модифицированным организмам, для задач совершенствования риск-ориентированного надзора за безопасностью пищевой продукции.

**Материалы и методы.** Всего для определения содержания генетически модифицированных ингредиентов растительного происхождения было отобрано 77 образцов пищевых продуктов: 73 пробы мясной продукции (колбасы, сосиски, ветчины и паштеты), две пробы соевой продукции (соевое молоко и соевый сыр), одна – соевого текстурата, входящего в состав приправы из сушеных овощей для макаронных изделий быстрого приготовления, и одна проба хлеба, содержащего соевую муку. Исследуемые образцы доводили до гомогенного состояния. Из полученных гомогенатов проводили экстракцию ДНК с использованием наборов «ДНК-сорб-С-М» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и «МагноПрайм ФИТО» (ООО «НекстБио», Россия).

Постановку ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени осуществляли на амплификаторах: Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия) и CFX96 (Bio-Rad, США). Исследования проводили на наборах реагентов производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора «АмплиСенс ГМ Плант-1-FL» для выявления фрагментов ДНК энхансера (E-35S) и промотора (P-35S) последовательности 35S вируса мозаики цветной капусты, терминатора гена нопалин-синтеказы из *Agrobacterium tumefaciens* (T-NOS), энхансера (E-FMV) и промотора (P-FMV) 35S вируса мозаики норичника, а также «АмплиКвант ГМ соя-FL» для количественного определения линий ГМ-сои, в геноме которых присутствует энхансер (E-35S) или

<sup>1</sup> О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части совершенствования государственного регулирования в области генно-инженерной деятельности: Федеральный закон № 358-ФЗ от 03.07.2016 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/420363719> (дата обращения: 21.04.2020).

<sup>2</sup> ТР ТС 022/2011. Пищевая продукция в части ее маркировки: технический регламент Таможенного союза (с изменениями на 14 сентября 2018 года) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902320347> (дата обращения: 29.04.2020).

промотор (P-35S) последовательности 35S вируса мозаики цветной капусты. Кроме того, при анализе с использованием тест-системы «АмплиСенс ГМ Плант-1-FL» определялся эндогенный контроль растений, то есть ген, специфичный для растительного генома (трансгенного и нетрансгенного), как свидетельство присутствия ДНК растений в исследуемом образце, а при применении набора «АмплиКвант ГМ соя-FL» выявлялось наличие ДНК сои на основе использования эндогенного контроля сои.

Амплификацию проводили на приборе Rotor-Gene Q по следующей программе: 95 °С – 15 мин, один цикл; 95 °С – 10 с, 59 °С – 1 мин, 45 циклов. На приборе CFX96: 95 °С – 15 мин, один цикл; 95 °С – 15 с, 59 °С – 1 мин, 42 цикла. В качестве флуоресцирующих соединений, применяемых для определения специфических последовательностей, использовали флуорофоры FAM, HEX, ROX и Cy5. Анализ кривых накопления флуоресцентного сигнала по каждому каналу детекции проводили при помощи программного обеспечения приборов. Результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции на соответствующем канале с пороговой линией, что определяет наличие (или отсутствие) для данной пробы значения порогового цикла Ct. Исследование считалось достоверным, если получены правильные результаты для контролей этапов экстракции и амплификации ДНК. Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel 2010.

**Результаты и их обсуждение.** Проведена оценка 77 проб пищевых продуктов отечественного производства. Наибольший процент исследованных продуктов приходился на мясную продукцию – 94,8 %. В результате изучения маркировки 77 образцов продуктов питания, в том числе мясных и соевых, нам не удалось обнаружить сведений о наличии ГМО ни в одном из них. Анализ выделенных

ДНК показал, что широко встречающиеся у ГМ-растений фрагменты энхансера (E-35S) и промотора (P-35S) последовательности 35S вируса мозаики цветной капусты, терминатора гена нопалин-синтетазы из *Agrobacterium tumefaciens* (T-NOS), а также энхансера (E-FMV) и промотора (P-FMV) 35S вируса мозаики норичника отсутствуют во всех образцах. Значения порогового цикла не определялись по трем каналам (Cy5, FAM и ROX). При этом компоненты растительного происхождения были выявлены во всех пробах. На рисунке представлены кривые накопления флуоресцентного сигнала для пяти образцов пищевой продукции по каналу HEX, которые позволяют утверждать, что пробы содержат растительную ДНК (рисунок).

На следующем этапе мы подвергли исследованию пищевую продукцию на предмет обнаружения ДНК сои и регуляторных последовательностей, присущих ГМО. Для этого был использован набор реагентов «АмплиКвант ГМ соя-FL», позволяющий выявлять как ГМ-компоненты, так и распознавать фальсификацию соевыми ингредиентами. Проведенный нами анализ пищевых продуктов не определил присутствия элементов трансгенных конструкций ни в одном образце. При этом в 68,8 % проанализированных проб установлено наличие ДНК сои. Однако информация о содержании соевых добавок отсутствовала в 15,6 % случаев, что указывает на фальсификацию данных продуктов. Производители использовали соевое сырье, которое не было обозначено на этикетке как компонент готового продукта. Необходимо отметить, что все случаи несоответствий были обнаружены в колбасных изделиях.

**Выводы.** В процессе проведения исследований пищевых продуктов не было выявлено ГМО растительного происхождения, но были обнаружены фрагменты ДНК растений, в том числе в 68,8 % проб установлено присутствие ДНК сои. При этом наличие сои в 15,6 % случаев не было отражено на

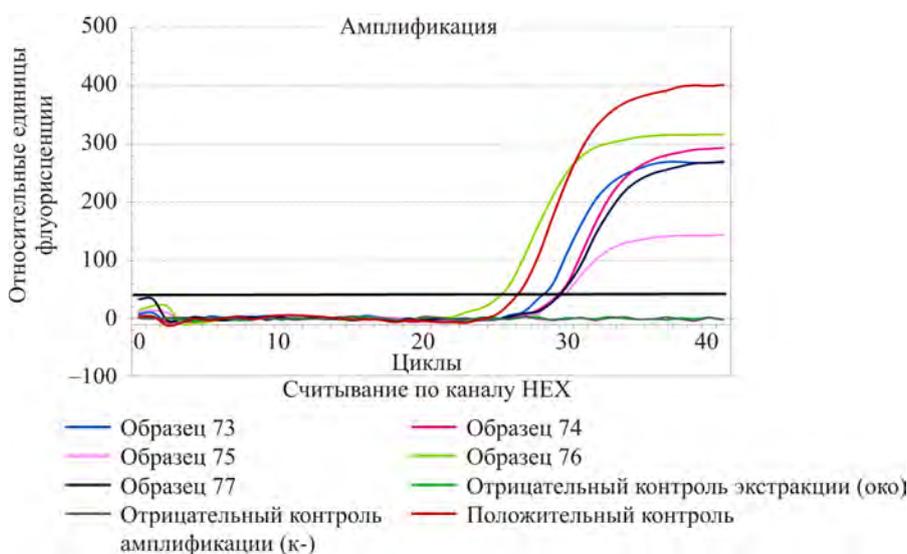


Рис. Кривые накопления флуоресцентного сигнала для образцов пищевой продукции под номерами 73–77 по каналу HEX по показаниям прибора CFX96

потребительской упаковке, что является информационной фальсификацией. Результаты определения содержания ДНК сои и элементов трансгенных конструкций в пищевых продуктах свидетельствуют о введении дополнительных соевых ингредиентов, которые не были декларированы в соответствующих документах как рецептурные компоненты.

Таким образом, проведенный анализ позволил установить, что информация, наносимая на этикетку пищевых продуктов, не всегда достоверна относительно ингредиентного состава. Данные случаи говорят о грубом нарушении Федерального закона «О защите прав потребителей» относительно достоверности потребительской информации. При этом отсутствие в маркировке пищевой продукции сведений о входящих в их состав компонентах не

соответствует требованиям Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки». Учитывая полученные результаты, необходимо совершенствовать контроль за наличием ГМО и растительных компонентов, используемых в качестве ингредиентов для пищевых производств, поскольку фальсификация пищевых продуктов может способствовать изменениям не только потребительских свойств готовой продукции, но и нанести вред здоровью потребителей.

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

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

### Список литературы

1. Genome engineering and plant breeding: impact on trait discovery and development / F. Nogué, K. Mara, C. Colonnier, J.M. Casacuberta // *Plant. Cell. Rep.* – 2016. – Vol. 35, № 7. – P. 1475–1486. DOI: 10.1007/s00299-016-1993-z
2. Genetically modified (GM) crops: milestones and new advances in crop improvement / A. Kamthan, A. Chaudhuri, M. Kamthan, A. Datta // *Theor. Appl. Genet.* – 2016. – Vol. 129, № 9. – P. 1639–1655. DOI: 10.1007/s00122-016-2747-6
3. Genetic strategies for improving crop yields / J. Bailey-Serres, J.E. Parker, E.A. Ainsworth, G.E.D. Oldroyd, J.I. Schroeder // *Nature.* – 2019. – Vol. 575, № 7781. – P. 109–118. DOI: 10.1038/s41586-019-1679-0
4. Van Esse H.P., Reuber T.L., Van der Does D. Genetic modification to improve disease resistance in crops // *New Phytol.* – 2020. – Vol. 225, № 1. – P. 70–86. DOI: 10.1111/nph.15967
5. Brief 54: Global status of commercialized biotech/GM crops in 2018. Biotech crop continue to help meet the challenges of increased population and climate change [Электронный ресурс] // ISAAA. – 2018. – URL: <https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/54/default.asp> (дата обращения: 21.04.2020).
6. Status of dossiers [Электронный ресурс] // European Union Reference Laboratory for GM Food and Feed. – 2020. – URL: <https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/StatusOfDossiers.aspx> (дата обращения: 21.04.2020).
7. GM Approval Database [Электронный ресурс] // ISAAA. – 2020. – URL: <http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/> (дата обращения: 21.04.2020).
8. Genetically modified crops: current status and future prospects / K. Kumar, G. Gambhir, A. Dass, A.K. Tripathi, A. Singh, A.K. Jha, P. Yadava, M. Choudhary, S. Rakshit // *Planta.* – 2020. – Vol. 251, № 4. – P. 91. DOI: 10.1007/s00425-020-03372-8
9. GM Approval Database. GM Crop Events List [Электронный ресурс] // ISAAA. – 2020. – URL: <http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/eventslist/default.asp> (дата обращения: 21.04.2020).
10. База данных ГМО [Электронный ресурс] // ГенБит. – 2020. – URL: <https://www.genbitgroup.com/ru/gmo/gmodatabase/> (дата обращения: 21.04.2020).
11. Самойлов А.В., Самойлова Е.А. Исследование продовольственного рынка Москвы и Московской области на присутствие продуктов с ГМО // *Синергия Наук.* – 2018. – № 28. – С. 1390–1396.
12. Долгих О.В., Кривцов А.В., Мазунина А.А. Особенности контаминации продуктов детского питания генетически-модифицированными организмами // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2019. – С. 317–321.
13. Yang Y.T., Chen B. Governing GMOs in the USA: science, law and public health // *J Sci Food Agric.* – 2016. – Vol. 96, № 6. – P. 1851–1855. DOI: 10.1002/jsfa.7523
14. Genetically modified seeds and plant propagating material in Europe: potential routes of entrance and current status / N. Rostoks, L. Grantina-Ievina, V. Ievina, V. Evelone, O. Valcina, I. Aleksejeva // *Heliyon.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. e01242. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01242
15. The assessment of field trials in GMO research around the world and their possible integration in field trials for variety registration / M.M. Slot, C.C.M. Van de Wiel, G.A. Kleter, R.G.F. Visser, E.J. Kok // *Transgenic Res.* – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 321–329. DOI: 10.1007/s11248-018-0076-z
16. GMO quantification: valuable experience and insights for the future / M. Milavec, D. Dobnik, L. Yang, D. Zhang, K. Gruden, J. Zel // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2014. – Vol. 406, № 26. – P. 6485–6497. DOI: 10.1007/s00216-014-8077-0
17. Davison J., Ammann K. New GMO regulations for old: Determining a new future for EU crop biotechnology // *GM Crops. Food.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 13–34. DOI: 10.1080/21645698.2017.1289305
18. Genetically Modified Labeling Policies: Moving Forward or Backward? / B.J.P. Borges, O.M.N. Arantes, A.A.R. Fernandes, J.R. Broach, P.M.B. Fernandes // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2018. – № 6. – P. 181. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00181
19. Нормативно-правовые аспекты регулирования генетически модифицированных продуктов на территории Таможенного союза / А.А. Муратов, Н.В. Московенко, С.Л. Тихонов, Н.В. Тихонова, А.В. Курдюмов // *Агропродовольственная политика России.* – 2017. – № 3 (63). – С. 78–83.
20. Лебедева С.Н. Анализ рынка производителей и определение трансгенной сои в колбасных изделиях и полуфабрикатах, реализуемых в городе Улан-Удэ // *Современные тенденции развития науки и технологий.* – 2016. – № 2–1. – С. 54–57.
21. Гузеева А.А., Капитова И.А., Пальцев А.А. Ассортиментная фальсификация в мясных продуктах // *Научные исследования – сельскохозяйственному производству: материалы международной научно-практической конференции.* – Орел, 2018. – С. 293–296.

22. Detection and identification of genome editing in plants: challenges and opportunities / L. Grohmann, J. Keilwagen, N. Duensing, E. Dagand, F. Hartung, R. Wilhelm, J. Bendiek, T. Sprink // *Front. Plant. Sci.* – 2019. – Vol. 10. – P. 236. DOI: 10.3389/fpls.2019.00236

23. Current and new approaches in GMO detection: challenges and solutions / M.A. Fraiture, P. Herman, I. Taverniers, M. De Loose, D. Deforce, N.H. Roosens // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 392872. DOI: 10.1155/2015/392872

*Анализ содержания компонентов генетически модифицированных организмов как элемент риск-ориентированного надзора за безопасностью пищевых продуктов / Г.Ф. Мухаммадиева, А.Б. Бакиров, Д.О. Каримов, Э.Р. Кудояров, Л.Ш. Назарова, Я.В. Валова, М.М. Зиятдинова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 92–97. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.10*

UDC 604.6: 613.2

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.10.eng



Research article

## ANALYSIS OF GMO CONTENTS AS A COMPONENT IN RISK-ORIENTED SURVEILLANCE OVER FOOD PRODUCTS SAFETY

**G.F. Mukhammadieva, A.B. Bakirov, D.O. Karimov, E.R. Kudoyarov, L.Sh. Nazarova, Ya.V. Valova, M.M. Ziatdinova**

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation

*Control over use of genetically modified products is a vital task within a risk-oriented model for surveillance over food safety products all over the world including the Russian Federation.*

*Our research goal was to examine domestically manufactured food products in order to determine whether they contained certain regulatory sequences typical for genetically modified organisms.*

*We applied polymerase chain reaction with hybridization-fluorescent detection in real time mode to examine 77 food products samples; the task was to determine whether they contained DNA enhancer (E-35S) and promoter (P-35S) of S35 sequence belonging to cauliflower mosaic virus, terminator of nopaline synthase gene from *Agrobacterium tumefaciens* (T-NOS), 35S enhancer (E-FMV) and promoter (P-FMV) of Figwort mosaic virus, as well as vegetable DNA inducing soya DNA.*

*When analyzing the extracted DNA, we didn't detect transgenic elements in any samples; however, there were vegetable components revealed in them including 68.8 % samples with soya DNA. We established that some sausages were falsified as they contained vegetable elements. In 15.6 % cases data on a product structure turned out to be false because soya DNA was not listed on consumer package. Our research on determining soya DNA and transgenic elements in food products indicates that soya ingredients have been added into food products in spite of their absence in relevant documents as recipe components.*

© Mukhammadieva G.F., Bakirov A.B., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Nazarova L.Sh., Valova Ya.V., Ziatdinova M.M., 2020

**Guzel' F. Mukhammadieva** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Department for Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: [ufniimt@mail.ru](mailto:ufniimt@mail.ru); tel.: +7 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

**Akhat B. Bakirov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: [fbun@uniimtech.ru](mailto:fbun@uniimtech.ru); tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>).

**Denis O. Karimov** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: [karimovdo@gmail.com](mailto:karimovdo@gmail.com); tel.: +7 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

**El'dar R. Kudoyarov** – Junior researcher at the Department for Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: [ekudoyarov@gmail.com](mailto:ekudoyarov@gmail.com); tel.: +7 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

**Liliya Sh. Nazarova** – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department for Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: [lilnaz19@mail.ru](mailto:lilnaz19@mail.ru); tel.: +7 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9666-5650>).

**Yana V. Valova** – Junior researcher at the Department for Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: [Q.juk@yandex.ru](mailto:Q.juk@yandex.ru); tel.: +7 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>).

**Munira M. Ziatdinova** – Junior researcher at the Department for Toxicology and Genetics with The Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: [munira.munirovna@yandex.ru](mailto:munira.munirovna@yandex.ru); tel.: +7 (347) 255-57-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-7959>).

All the obtained results taken into account, we assume it is necessary to improve control procedures for detecting genetically modified and vegetable components used as ingredients in food products as their falsification can make for changes not only in their consumer properties but also damage consumers' health.

**Key words:** genetically modified organisms, enhancers, promoter, terminators, polymerase chain reaction, DNA soya, vegetable DNA, falsification, food products safety.

## References

1. Nogué F., Mara K., Collonnier C., Casacuberta J.M. Genome engineering and plant breeding: impact on trait discovery and development. *Plant. Cell. Rep.*, 2016, vol. 35, no. 7, pp. 1475–1486. DOI: 10.1007/s00299-016-1993-z
2. Kamthan A., Chaudhuri A., Kamthan M., Datta A. Genetically modified (GM) crops: milestones and new advances in crop improvement. *Theor. Appl. Genet.*, 2016, vol. 129, no. 9, pp. 1639–1655. DOI: 10.1007/s00122-016-2747-6
3. Bailey-Serres J., Parker J.E., Ainsworth E.A., Oldroyd G.E.D., Schroeder J.I. Genetic strategies for improving crop yields. *Nature*, 2019, vol. 575, no. 7781, pp. 109–118. DOI: 10.1038/s41586-019-1679-0
4. Van Esse H.P., Reuber T.L., Van der Does D. Genetic modification to improve disease resistance in crops. *New. Phytol.*, 2020, vol. 225, no. 1, pp. 70–86. DOI: 10.1111/nph.15967
5. Brief 54: Global status of commercialized biotech/GM crops in 2018. Biotech crop continue to help meet the challenges of increased population and climate change. ISAAA, 2018. Available at: <https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/54/default.asp> (21.04.2020).
6. Status of dossiers. *European Union Reference Laboratory for GM Food and Feed*, 2020. Available at: <https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/StatusOfDossiers.aspx> (21.04.2020).
7. GM Approval Database. ISAAA, 2020. Available at: <http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/> (21.04.2020).
8. Kumar K., Gambhir G., Dass A., Tripathi A.K., Singh A., Jha A.K., Yadava P., Choudhary M., Rakshit S. Genetically modified crops: current status and future prospects. *Planta*, 2020, vol. 251, no. 4, pp. 91. DOI: 10.1007/s00425-020-03372-8
9. GM Approval Database. GM Crop Events List. ISAAA, 2020. Available at: <http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/eventslist/default.asp> (21.04.2020).
10. Baza danykh GMO [GMO database]. *GenBit*, 2020. Available at: <https://www.genbitgroup.com/ru/gmo/gmodatabase/> (21.04.2020) (in Russian).
11. Samoilov A.V., Samoilova E.A. A study of the food market of Moscow and Moscow region for the presence of GMO products. *Sinergiya Nauk*, 2018 no. 28, pp. 1390–1396 (in Russian).
12. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Mazunina A.A. Osobennosti kontaminatsii produktov detskogo pitaniya geneticheski modifitsirovannymi organizmami [Peculiarities of baby food contamination with genetically modified organisms]. *Aktual'nye voprosy analiza riska pri obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya i zashchity prav potrebitel'ei: materialy IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, Perm, 2019, pp. 317–321 (in Russian).
13. Yang Y.T., Chen B. Governing GMOs in the USA: science, law and public health. *J. Sci. Food. Agric.*, 2016, vol. 96, no. 6, pp. 1851–1855. DOI: 10.1002/jsfa.7523
14. Rostoks N., Grantiņa-Ieviņa L., Ieviņa B., Evelone V., Valciņa O., Aleksejeva I. Genetically modified seeds and plant propagating material in Europe: potential routes of entrance and current status. *Heliyon*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. e01242. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01242
15. Slot M.M., Van de Wiel C.C.M., Kleter G.A., Visser R.G.F., Kok E.J. The assessment of field trials in GMO research around the world and their possible integration in field trials for variety registration. *Transgenic Res.*, 2018, vol. 27, no. 4, pp. 321–329. DOI: 10.1007/s11248-018-0076-z
16. Milavec M., Dobnik D., Yang L., Zhang D., Gruden K., Zel J. GMO quantification: valuable experience and insights for the future. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2014, vol. 406, no. 26, pp. 6485–6497. DOI: 10.1007/s00216-014-8077-0
17. Davison J., Ammann K. New GMO regulations for old: Determining a new future for EU crop biotechnology. *GM Crops Food*, 2017, vol. 8, no. 1, pp. 13–34. DOI: 10.1080/21645698.2017.1289305
18. Borges B.J.P., Arantes O.M.N., Fernandes A.A.R., Broach J.R., Fernandes P.M.B. Genetically Modified Labeling Policies: Moving Forward or Backward? *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2018, no. 6, pp. 181. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00181
19. Muratov A.A., Moskovenko N.V., Tikhonov S.L., Tikhonova N.V., Kurdyumov A.V. Normativno-pravovye aspekty regulirovaniya geneticheski modifitsirovannykh produktov na territorii tamozhennogo soyuza [Legal aspects in regulation over genetically modified products on the Customs Union territory]. *Agroproduktov'stvennaya politika Rossii*, 2017, vol. 63, no. 3, pp. 78–83 (in Russian).
20. Lebedeva S.N. Analiz rynka proizvoditelei i opredelenie transgennoi soi v kolbasnykh izdeliyakh i polufabrikatakh, realizuemykh v gorode Ulan-Ude [Analysis of manufacturers market and transgenic soya determination in sausages and semi-finished products sold in Ulan-Ude]. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*, 2016, no. 2–1, pp. 54–57 (in Russian).
21. Guzeeva A.A., Kapitova I.A., Pal'tsev A.A. Product adulteration in meat products. *Nauchnye issledovaniya – sel'skokhozyaistvennomu proizvodstvu: materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*, Orel, 2018, pp. 293–296 (in Russian).
22. Grohmann L., Keilwagen J., Duensing N., Dagand E., Hartung F., Wilhelm R., Bendiek J., Sprink T. Detection and identification of genome editing in plants: challenges and opportunities. *Front. Plant. Sci.*, 2019, vol. 10, pp. 236. DOI: 10.3389/fpls.2019.00236
23. Fraiture M.A., Herman P., Taverniers I., De Loose M., Deforce D., Roosens N.H. Current and new approaches in GMO detection: challenges and solutions. *Biomed. Res. Int.*, 2015, vol. 2015, pp. 392872. DOI: 10.1155/2015/392872

Mukhammadieva G.F., Bakirov A.B., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Nazarova L.Sh., Valova Ya.V., Ziatdinova M.M. Analysis of gmo contents as a component in risk-oriented surveillance over food products safety. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 92–97. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.10.eng

Получена: 14.05.2020

Принята: 11.11.2020

Опубликована: 30.12.2020

Научная статья

## УСЛОВИЯ ТРУДА И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ЧУКОТСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

С.А. Сюрин<sup>1</sup>, А.А. Ковшов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, 2-я Советская улица, 4

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

*В течение многих лет Чукотский автономный округ (ЧАО) относится к субъектам Российской Федерации с показателями профессиональной заболеваемости выше среднероссийского уровня.*

*Исследованы условия труда и заболеваемость профессиональными болезнями: изучены причины развития, структура и распространенность профессиональной патологии в ЧАО в 2008–2018 гг. Оценены данные социально-гигиенического мониторинга по разделу «Условия труда и профессиональная заболеваемость» в ЧАО в 2008–2018 гг.*

*Было установлено, что в структуре вредных производственных факторов на предприятиях ЧАО наиболее распространенными были шум (17,4 %) и охлаждающий микроклимат (11,8 %). Сочетанное воздействие вредных факторов отмечалось у 20,1 % работников. На объектах надзора первой группы было занято 13,5 % работников, а третьей группы – 31,9 %. В 2008–2018 гг. было впервые выявлено 216 профессиональных заболеваний, преимущественно у работников горнодобывающих предприятий (81,5 %). В их структуре преобладали нейросенсорная тугоухость / шумовые эффекты внутреннего уха (35,2 %) и болезни органов дыхания (31,9 %). По результатам самостоятельного обращения пациентов за помощью было выявлено 73,6 % заболеваний. В 2008–2015 гг. отмечался стабильный рост показателей профессиональной заболеваемости (с 1,94 до 13,50 на 10 тысяч работников), а в 2016–2018 гг. – снижение (до 5,11 на 10 тысяч работников) со значительными колебаниями числа впервые выявляемых заболеваний. Риск развития профессиональной патологии в ЧАО в 2018 г. был выше, чем в 2008 г.: ОР = 2,37; ДИ 1,82–3,09;  $\chi^2 = 43,8$ ;  $p < 0,001$ .*

*Для профилактики профессиональной патологии в ЧАО необходимо продолжить мероприятия по улучшению условий труда, особенно в части снижения уровня экспозиции к шуму и аэрозолям преимущественно фиброгенного действия в горнодобывающей отрасли региона.*

**Ключевые слова:** социально-гигиенический мониторинг, условия труда, профессиональная заболеваемость, Чукотский автономный округ (ЧАО), производственные факторы, шум, охлаждающий микроклимат.

Согласно указу Президента Российской Федерации от 02.05.2014 г. № 296 (ред. от 05.03.2020 г.) Чукотский автономный округ (ЧАО), расположенный на крайнем северо-востоке России, полностью входит в Арктическую зону Российской Федерации. Характерными чертами региона являются экстремальные климатические условия, малочисленность (49,3 тысячи чел. в 2018 г.) и низкая плотность (0,07 чел./км<sup>2</sup>) населения, недостаточная развитость социальной и хозяйственной инфраструктуры. Основными видами экономической деятельности в ЧАО являются добыча полезных ископаемых (каменный и бурый уголь, золото, серебро), строительство, производство и распределение электроэнергии [1, 2]. Известно, что работники горнодобывающей промышленности – ве-

дущей отрасли в ЧАО – входят в группу повышенного риска развития профессиональной патологии [3–5]. Дополнительно увеличивают вероятность возникновения нарушений здоровья арктические климатические условия [6, 7]. Они определяются общим и локальным охлаждением, высоким уровнем влажности, выраженной сезонной фотопериодичностью, напряженным иономагнитным режимом и другими факторами [8–10]. Доказано, что сочетанное воздействие этих факторов формирует так называемый «северный, или арктический стресс», приводящий к преждевременному снижению и истощению адаптивных резервов организма [10, 11].

В 2008–2018 гг. ЧАО относился к субъектам Российской Федерации с показателями профессио-

© Сюрин С.А., Ковшов А.А., 2020

**Сюрин Сергей Алексеевич** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник (e-mail: kola.reslab@mail.ru; тел.: 8 (812) 717-97-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0275-0553>).

**Ковшов Александр Александрович** – научный сотрудник; ассистент (e-mail: kovshov@s-znc.ru; тел.: 8 (812) 303-50-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-8431>).

нальной заболеваемости выше среднероссийского уровня, которые колебались от 1,92 (2008 г.) до 13,5 (2015 г.) случаев на 10 тысяч работников<sup>1</sup>. Арктические территории имеют ограниченные трудовые ресурсы, поэтому досрочное прекращение производственной деятельности в трудоспособном возрасте вследствие профессиональных заболеваний создает дополнительные социально-экономические проблемы для их развития [12, 13]. В «Основах государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»<sup>2</sup> перед наукой поставлена задача достижения надежного функционирования систем жизнеобеспечения и производственной деятельности в условиях Арктики. Частью этой задачи является изучение влияния на организм человека вредных факторов окружающей, в том числе производственной среды. Удаленность промышленных объектов ЧАО от основных центров развития российской медицинской науки и практики повышает актуальность изучения состояния здоровья работников вредных (опасных) производств труднодоступных районов Крайнего Севера.

**Цель исследования** – изучение причин развития, структуры и распространенности профессиональной патологии в ЧАО.

**Материалы и методы.** Изучены результаты социально-гигиенического мониторинга «Условия труда и профессиональная заболеваемость» по ЧАО в 2008–2018 гг. Сведения были предоставлены ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (г. Москва).

Для обработки результатов исследований были использованы программы Microsoft Excel 2010 и Epi Info, v. 6.04d. Определялись t-критерий Стьюдента для независимых выборок, относительный риск (ОР) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ), критерий согласия  $\chi^2$ . Числовые данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка ( $M \pm m$ ). Критический уровень значимости нулевой гипотезы составлял 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В 2008–2018 гг. наиболее распространенными вредными производственными факторами (доля каждого из них более 7 % всех случаев), воздействию которых подвергались работники предприятий, были повышенный шум, охлаждающий микроклимат, аэрозоли преимущест-

венно фиброгенного действия (АПФД), тяжесть трудового процесса выше допустимых значений, общая вибрация, неионизирующие электромагнитные поля (ЭМП) и электромагнитные излучения (ЭМИ). Более одной пятой работников имели контакт с несколькими вредными факторами. Обращают на себя внимание резкие (в два раза и более) ежегодные колебания численности работников, подвергавшихся воздействию АПФД, тяжести трудового процесса, неблагоприятных параметров световой среды и других вредных производственных факторов. При этом происходило как их повышение, так и снижение без какой-либо очевидной закономерности (табл. 1).

По сравнению с 2008 г. в 2018 г. наблюдался больший риск воздействия на работников повышенных уровней локальной вибрации (ОР = 2,15; ДИ = 1,82–2,54;  $\chi^2 = 83,6$ ;  $p < 0,001$ ), напряженности трудового процесса (ОР = 1,45; ДИ = 1,20–1,75;  $\chi^2 = 15,3$ ;  $p < 0,001$ ), неионизирующих ЭМП и ЭМИ (ОР = 1,22; ДИ = 1,12–1,34;  $\chi^2 = 19,4$ ;  $p < 0,001$ ), неблагоприятных параметров световой среды (ОР = 3,15; ДИ = 2,71–3,66;  $\chi^2 = 249,9$ ;  $p < 0,001$ ), сочетания нескольких вредных факторов (ОР = 1,91; ДИ = 1,80–2,02;  $\chi^2 = 514,9$ ;  $p < 0,001$ ). Напротив, в 2008 г., по сравнению с 2018 г., отмечалась большая вероятность воздействия АПФД (ОР = 2,33; ДИ = 2,11–2,58;  $\chi^2 = 293,7$ ;  $p < 0,001$ ), шума (ОР = 1,19; ДИ = 1,12–1,26;  $\chi^2 = 33,7$ ;  $p < 0,001$ ), химических факторов (ОР = 2,42; ДИ = 2,18–2,67;  $\chi^2 = 320,7$ ;  $p < 0,001$ ), тяжести трудового процесса выше допустимых значений (ОР = 1,39; ДИ = 1,27–1,52;  $\chi^2 = 52,2$ ;  $p < 0,001$ ), биологического фактора (ОР = 1,69; ДИ = 1,42–2,00;  $\chi^2 = 37,3$ ;  $p < 0,001$ ), ионизирующего излучения (ОР = 2,37; ДИ = 1,45–3,88;  $\chi^2 = 12,7$ ;  $p < 0,001$ ), охлаждающего микроклимата (ОР = 1,31; ДИ = 1,20–1,42;  $\chi^2 = 40,1$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, в 2008–2018 гг. на предприятиях ЧАО отмечались как увеличение, так и снижение распространенности отдельных вредных производственных факторов, что не позволяет говорить о значимой положительной динамике к улучшению условий труда.

Также проведена комплексная оценка условий труда, основанная на учете числа работников на объектах надзора трех групп санитарно-эпидемиологического благополучия. Установлено, что в среднем в 2008–2018 гг. более половины работников были заняты на объектах второй группы (с неудовлетворительными условиями), почти треть работников – на объектах третьей группы (с крайне

<sup>1</sup> Показатели профессиональной заболеваемости по субъектам Российской Федерации и Федеральным округам с 2008 по 2013 гг. [Электронный ресурс] // Труд-Эксперт. – URL: <http://www.trudcontrol.ru/press/statistics/6457> (дата обращения: 30.12.19); О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г.: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

<sup>2</sup> Об основах государственной политики РФ в Арктике на период до 2020 и дальнейшую перспективу № 4877 от 18 сентября 2008 г. / утв. Президентом РФ Д. Медведевым [Электронный ресурс] // Правительство России. – URL: <http://government.ru/info/18359/> (дата обращения: 30.12.19).

Таблица 1

Число работников, имевших контакт с вредными производственными факторами

| Вредный производственный фактор  | Год    |        |      |        |      |        | Средний годовой показатель, абс. (%) |
|----------------------------------|--------|--------|------|--------|------|--------|--------------------------------------|
|                                  | 2008   | 2010   | 2012 | 2014   | 2016 | 2018   |                                      |
| Шум                              | 2223   | 2427   | 1549 | 2257   | 1282 | 1666   | 1900,7 (17,4)                        |
| Микроклимат охлаждающий          | 1254   | 1914   | 1167 | 1673   | 887  | 860    | 1292,5 (11,8)                        |
| Фиброгенные аэрозоли             | 1321   | 1386   | 639  | 664    | 479  | 488    | 829,5 (7,6)                          |
| Тяжесть трудового процесса       | 1124   | 611    | 313  | 1503   | 582  | 723    | 809,3 (7,4)                          |
| Вибрация общая                   | 727    | 1091   | 711  | 916    | 603  | 731    | 796,5 (7,3)                          |
| Неионизирующие ЭМП и ЭМИ         | 835    | 281    | 661  | 874    | 959  | 953    | 760,5 (7,0)                          |
| Химические факторы               | 1359   | 644    | 623  | 943    | 394  | 483    | 741,0 (6,8)                          |
| Освещенность                     | 218    | 346    | 347  | 1389   | 499  | 658    | 576,2 (5,3)                          |
| Вибрация локальная               | 198    | 227    | 201  | 604    | 209  | 399    | 306,3 (2,8)                          |
| Напряженность трудового процесса | 186    | 26     | 190  | 986    | 157  | 250    | 299,2 (2,7)                          |
| Биологические факторы            | 372    | 466    | 202  | 282    | 204  | 202    | 288,0 (2,6)                          |
| Инфразвук                        | 67     | 71     | 161  | 123    | 64   | 44     | 77,2 (0,7)                           |
| Ионизирующее излучение           | 57     | 27     | 18   | 68     | 39   | 22     | 38,5 (0,4)                           |
| Сочетанное действие факторов     | 1426   | 1718   | 1665 | 2234   | 3109 | 2965   | 2197,3 (20,1)                        |
| Все факторы                      | 11 367 | 11 235 | 8447 | 14 516 | 9467 | 10 444 | 10 912,7 (100)                       |

неудовлетворительными условиями) и только 13,5 % – на объектах первой группы (с удовлетворительными условиями). Всего за изученный период времени общая численность работников на объектах надзора в ЧАО снизилась более чем на 5 тысяч человек, или на 38,3 %.

В течение одиннадцати лет (в 2018 г. по отношению к 2008 г.) на объектах первой и второй групп отмечалось уменьшение абсолютного числа занятых лиц, но их доля среди всех категорий работников увеличилась ( $p < 0,001$ ). На объектах третьей группы уменьшились как абсолютная численность, так и доля занятых лиц ( $p < 0,001$ ). Следовательно, перераспределение числа работников на объектах надзора трех групп свидетельствовало об улучшении условий труда на предприятиях в ЧАО в 2008–2018 гг. (табл. 2).

В 2008–2018 гг. в данном регионе профессиональная патология была впервые выявлена у 171 работника, из которых 170 (99,4 %) мужчин и одна (0,6 %) женщина. Всего диагностировано 216 профессиональных заболеваний, или 1,26 случая у одного работника. Их средний возраст составлял  $55,3 \pm 0,5$  г., а трудовой стаж –  $26,9 \pm 0,6$  г. Жителями Анадырского района были 110 (64,3 %) человек, Билибинского – 44 (25,7 %), Иультинского (городской округ Эгвекинот) – 10 (5,8 %) и Чаунского (городской округ Певек) – 7 (4,1 %).

Профессиональная патология формировалась у работников трех видов экономической деятельно-

сти. У лиц, занятых добычей полезных ископаемых, было установлено 176 (81,5 %) заболеваний, в том числе 106 случаев при добыче угля и 70 случаев при добыче рудного сырья. У работников транспорта выявлено 38 (17,6 %) заболеваний, в том числе 33 у работников воздушного транспорта. У лиц, занятых производством и распределением электроэнергии, возникли 2 (0,9 %) профессиональных заболевания.

Из 13 вредных производственных факторов, контакт с которыми отмечался у работников предприятий в ЧАО, с развитием профессиональной патологии были связаны 7. Наибольшее этиологическое значение имели производственный шум и АПФД. В структуре вредных производственных факторов, вызывавших профессиональные заболевания, преобладали (55,1 %) факторы физической природы (шум, локальная и общая вибрация).

Развитие профессиональной патологии было в большинстве случаев обусловлено несовершенством технологических процессов. Значительно меньшую роль играли конструктивные недостатки и неисправность машин, механизмов, оборудования, приспособлений и инструментов (табл. 3).

В структуре профессиональной патологии работников предприятий в ЧАО доминировали заболевания уха, органов дыхания, нервной и костно-мышечной систем. Значительно реже диагностировались травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин. Наиболее распространенными

Таблица 2

Количество работников на объектах трех групп санитарно-эпидемиологического благополучия, абс. (%)

| Группа объекта надзора | Год            |                |                |                |                |                | Средний годовой показатель |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|
|                        | 2008           | 2010           | 2012           | 2014           | 2016           | 2018           |                            |
| Первая                 | 2348 (12,0)    | 2145 (10,7)    | 2401 (14,8)    | 2081 (14,1)    | 1728 (12,1)    | 2048 (14,5)    | 2125 (13,5)                |
| Вторая                 | 9333 (47,7)    | 10384 (52,0)   | 8080 (49,8)    | 7479 (50,5)    | 8258 (58,0)    | 7827 (55,3)    | 8560 (54,5)                |
| Третья                 | 7895 (40,3)    | 7446 (37,3)    | 5728 (35,3)    | 5249 (35,4)    | 4258 (29,9)    | 4275 (30,2)    | 5009 (31,9)                |
| Всего                  | 19 576 (100,0) | 17 500 (100,0) | 16 209 (100,0) | 14 809 (100,0) | 14 244 (100,0) | 14 150 (100,0) | 15 694 (100,0)             |

Таблица 3

## Причины развития профессиональных заболеваний на предприятиях ЧАО

| Показатель   | Профессиональные заболевания, абс. (%) |
|--|--|
| <b>Факторы развития профессиональных болезней:</b>                                       |  |
| шум  | 76 (35,2)                              |
| аэрозоли преимущественно фиброгенного действия   | 68 (31,5)                              |
| вибрация локальная   | 27 (12,5)                              |
| тяжесть трудового процесса   | 25 (11,6)                              |
| вибрация общая   | 16 (7,4)                               |
| химические факторы   | 2 (0,9)                                |
| микроклимат охлаждающий  | 2 (0,9)                                |
| <b>Обстоятельства развития профессиональных заболеваний:</b>                             |  |
| несовершенство технологических процессов   | 139 (64,4)                             |
| конструктивные недостатки машин, механизмов, оборудования, приспособлений и инструментов | 53 (24,5)                              |
| неисправность машин, механизмов, оборудования, приспособлений и инструментов             | 24 (11,1)                              |

нозологическими формами профессиональной патологии были шумовые эффекты внутреннего уха (нейросенсорная тугоухость), хронический бронхит, моно- и полинейропатии. Болезни органов дыхания (хронический бронхит, пневмокониоз) выявлялись преимущественно у шахтеров угольных шахт. Все профессиональные нарушения здоровья имели форму заболевания с хроническим течением. Профессиональная патология намного чаще диагностировалась при самостоятельном обращении работников за медицинской помощью в связи с ухудшением самочувствия, чем при проведении обязательных медицинских осмотров (табл. 4).

Ежегодное число впервые установленных профессиональных заболеваний колебалось в широком диапазоне от 6 (2008 и 2017 гг.) до 37 (2015 г.), что свидетельствовало о существенных изменениях уровней профессиональной заболеваемости работников предприятий ЧАО. В 2008–2015 гг. отмечался его стабильный рост, а в 2016–2018 гг. – снижение. В отличие от ЧАО, в 2008–2018 гг. в целом в Арктической зоне Российской Федерации наблюдалась

тенденция к росту уровня профессиональной заболеваемости (восходящая линия тренда). В России в целом в 2008–2013 гг. имела место его стабилизация, а в 2014–2018 гг. – снижение (снижающаяся линия тренда). В 2008–2015 гг. динамика показателей профессиональной заболеваемости в Арктической зоне России и ЧАО была схожей. В 2016–2018 гг. возникли значительные различия, при этом резкие колебания числа впервые выявляемых случаев профессиональной патологии в ЧАО было невозможно связать с какими-либо объективными факторами и, прежде всего, изменениями условий труда на предприятиях региона. Риск развития профессиональной патологии в ЧАО в 2018 г. был выше, чем в 2008 г.: ОР = 2,37; ДИ = 1,82–3,09;  $\chi^2 = 43,8$ ;  $p < 0,001$  (рисунок).

Можно было *a priori* предполагать, что показатели профессиональной заболеваемости выше среднероссийского уровня определяются в ЧАО, прежде всего, структурой экономики и природно-климатическими особенностями региона. Выполненное исследование ожидаемо показало, что более 80 %

Таблица 4

## Клиническая характеристика профессиональной патологии

| Показатель   | Профессиональные заболевания, абс. (%) |
|--|--|
| <b>Классы профессиональных заболеваний:</b>                                  |  |
| уха и сосцевидного отростка  | 76 (35,2)                              |
| органов дыхания  | 69 (31,9)                              |
| нервной системы  | 28 (13,0)                              |
| костно-мышечной системы и соединительной ткани                               | 26 (12,0)                              |
| травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин | 16 (7,4)                               |
| новообразования злокачественные  | 1 (0,5)                                |
| <b>Наиболее распространенные заболевания:</b>                                |  |
| шумовые эффекты внутреннего уха (нейросенсорная тугоухость)                  | 76 (35,2)                              |
| хронический бронхит  | 50 (23,1)                              |
| моно- и полинейропатии   | 27 (12,5)                              |
| пневмокониозы  | 19 (8,8)                               |
| вибрационная болезнь   | 16 (7,4)                               |
| радикулопатии  | 15 (6,9)                               |
| <b>Выявление профессиональных заболеваний:</b>                               |  |
| самостоятельное обращение пациента за помощью                                | 159 (73,6)                             |
| периодический медицинский осмотр   | 57 (26,4)                              |



Рис. Показатели профессиональной заболеваемости в Чукотском автономном округе, Арктической зоне России и в России в целом (на 10 000 работников)

профессиональных заболеваний в регионе формируются у работников горнодобывающих предприятий. Схожее распределение случаев профессиональной патологии по видам экономической деятельности отмечается и в других субъектах Арктики с развитой горнодобывающей промышленностью: в Мурманской области, на арктических территориях Красноярского края и Республики Коми [5, 14, 15]. Известно, что в России применение женского труда при добыче полезных ископаемых запрещено или резко ограничено<sup>3</sup>, следовательно, преобладанием горнодобывающей промышленности в ЧАО обусловлено крайне низкое число профессиональных заболеваний у женщин (0,6 %) по сравнению с Россией в целом (14,24 %) или такими регионами, как Самарская (29,1 %) и Ленинградская (43,2 %) области, Республика Бурятия (21,6 %) в частности [16].

Почти все случаи профессиональной патологии (98,2 %) были этиологически связаны с пятью вредными производственными факторами: превышающим допустимые уровни производственным шумом, АПФД, тяжестью трудового процесса, локальной и общей вибрацией. Отмечавшиеся в течение одиннадцатилетнего периода наблюдений резкие колебания распространенности вредных факторов, вероятно, связаны с методическими дефектами при их оценке. Только 2 (0,9 %) случая профессиональной патологии в экстремальных климатических условиях Чукотки были связаны с охлаждающим микроклиматом. Таким образом, имеет место недооценка локального и общего переохлаждения, спо-

собных вызывать снижение физической и умственной работоспособности, нарушение координации движений, развитие патологии опорно-двигательного аппарата, повышение риска производственных травм [17–19]. Предполагаемый неполный учет степени влияния холода на организм работников может быть обусловлен особенностями методологии специальной оценки условий труда.

Из положительных изменений в условиях труда следует отметить, что в 2008–2018 гг. снизилась экспозиция к двум важнейшим факторам: повышенному шуму и АПФД, на которые приходилось 35,2 и 31,9 % случаев профессиональной патологии соответственно. Также уменьшилась доля работников, занятых на объектах третьей группы (крайне неудовлетворительного) санитарно-эпидемиологического благополучия с одновременным увеличением удельного веса объектов первой группы. Вместе с тем, несмотря на достигнутое улучшение, доля работников на объектах крайне неудовлетворительного санитарно-эпидемиологического благополучия в ЧАО (31,9 %) значительно превышала аналогичный общероссийский показатель, составлявший в 2013–2018 гг. 7,13–9,44 %. Напротив, доля работников на объектах удовлетворительного санитарно-эпидемиологического благополучия в ЧАО (13,5 %) была в два раза меньше, чем в Российской Федерации (26,03–27,59 %).

Обратил на себя внимание факт значительного (до шесть раз) изменения ежегодного числа впервые выявляемых больных профессиональной патологией,

<sup>3</sup> Об утверждении перечня тяжелых работ и работ с вредными или опасными условиями труда, при выполнении которых запрещается применение труда женщин: Постановление Правительства РФ от 25 февраля 2000 г. № 162 [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовое обеспечение. – URL: <http://base.garant.ru/181761/#ixzz5xKb7aV8d> (дата обращения: 11.09.2019).

<sup>4</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г.: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

<sup>5</sup> Профессиональные заболевания в цифрах и фактах [Электронный ресурс] // Информационная система «Здоровый образ жизни». – URL: <http://zozh.medlan.samara.ru/health/articles/detail/375498/> (дата обращения: 09.09.2019).

<sup>6</sup> Экологический отчет о состоянии санитарно-эпидемиологической обстановки в Ленинградской области в 2013 году. Гигиена труда и профессиональные заболевания работающих [Электронный ресурс] // Специализированное экспертное подразделение по экологической безопасности. – URL: <https://sepreb.ru> (дата обращения: 11.09.2019).

что позволяет предполагать недостаточное качество проводившихся периодических медицинских осмотров [20, 21]. Об этом же, вероятно, свидетельствует и необычно высокое число профессиональных заболеваний, диагностированных в результате самостоятельного обращения работников (73,6 %). Например, в Красноярском крае этот показатель составил 40,7 % [14], а в Ненецком автономном округе – 12,0 % [22].

**Выводы.** Вследствие худших, чем в целом в стране условий труда, уровень профессиональной заболеваемости в ЧАО стабильно превышает общероссийские показатели. Профессиональная патология формируется преимущественно у работни-

ков горнодобывающих предприятий, в структуре которой преобладают шумовые эффекты внутреннего уха (нейросенсорная тугоухость) и болезни органов дыхания. Для профилактики профессиональной патологии необходимо продолжить мероприятия по улучшению условий труда, которые должны касаться, в первую очередь, снижения уровней экспозиции к шуму и АПФД в горнодобывающей отрасли региона.

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

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

### Список литературы

1. Чукотский автономный округ [Электронный ресурс] // Официальный сайт полномочного представителя Президента Российской Федерации в Дальневосточном федеральном округе. – URL: <http://dfo.gov.ru/district/CHU/> (дата обращения: 14.01.2020).
2. Чукотский автономный округ: официальный сайт [Электронный ресурс]. – URL: <http://чукотка.рф> (дата обращения: 14.01.2020).
3. Актуальные вопросы улучшения условий труда и сохранения здоровья работников горнорудных предприятий / И.В. Бухтияров, А.Г. Чеботарев, Н.Н. Курьеров, О.В. Сокур // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 424–429.
4. Скрипаль Б.А. Состояние здоровья и заболеваемость рабочих подземных рудников горно-химического комплекса Арктической зоны Российской Федерации // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 6. – С. 23–26.
5. Сюрин С.А., Ковшов А.А. Условия труда и риск профессиональной патологии на предприятиях Арктической зоны Российской Федерации // Экология человека. – 2019. – № 10. – С. 15–23.
6. Багнетова Е.А. Особенности адаптации, психологического и функционального состояния организма человека в условиях Севера // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2014. – № 4. – С. 63–68.
7. Мышинская Ж.М. Влияние климатических и экологических факторов на здоровье человека в условиях Крайнего Севера // Ямальский вестник. – 2016. – Т. 2, № 7. – С. 79–80.
8. Новый подход к анализу влияния погодных условий на организм человека / М.М. Салтыкова, И.П. Бобровницкий, М.Ю. Яковлев, А.Д. Банченко, С.Н. Нагорнев // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 11. – С. 1038–1042.
9. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические аспекты жизнедеятельности в Арктике // Арктика: экология и экономика. – 2015. – Т. 1, № 17. – С. 70–75.
10. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 4–11.
11. Чащин В.П., Деденко И.И. Труд и здоровье человека на Севере. – Мурманск: Книжное издательство, 1990. – 104 с.
12. Говорова Н.В. Человеческий капитал – ключевой актив хозяйственного освоения арктических территорий // Арктика и Север. – 2018. – № 31. – С. 52–61.
13. Фаузер В.В., Лыткина Т.С., Смирнов А.В. Устойчивое развитие северных регионов: демографическое измерение // Экономика региона. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 1370–1382.
14. Сюрин С.А. Условия труда и профессиональная патология на предприятиях Арктической зоны Красноярского края // Безопасность и охрана труда. – 2019. – № 2. – С. 28–32.
15. Горбанев С.А., Сюрин С.А., Фролова Н.М. Условия труда и профессиональная патология горняков угольных шахт в Арктике // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 452–457.
16. Мануева Р.С. Оценка профессиональной заболеваемости у работающих женщин Восточной Сибири // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 121–122.
17. Anttonen H., Pekkarinen A., Niskanen J. Safety at work in cold environments and prevention of cold stress // *Industrial Health*. – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 254–261. DOI: 10.2486/indhealth.47.254
18. Kue T., Mäkinen T. The health of Arctic populations: Does cold matter? // *American Journal of Human Biology*. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 129–133. DOI: 10.1002/ajhb.20968
19. Cheung S.S., Lee J.K., Oksa J. Thermal stress, human performance, and physical employment standards // *Applied Physiology, Nutrition, Metabolism*. – 2016. – Vol. 41, № 6 (2). – P. 148–164. DOI: 10.1139/apnm-2015-0518

20. Периодические медицинские осмотры и профессиональный отбор в промышленной медицине / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова, Р.А. Бараева // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 302, № 5. – С. 48–53.

21. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 3. – С. 7–13.

22. Сюрин С.А., Горбанев С.А. Профессиональная патология на предприятиях Ненецкого автономного округа: факторы риска, структура, распространенность // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 6. – С. 652–656.

*Сюрин С.А., Ковшов А.А. Условия труда и профессиональная патология на предприятиях Чукотского автономного округа // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 98–105. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.11*

UDC 613.6 (576.651)

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.11.eng

Read  
online



Research article

## WORKING CONDITIONS AND WORK-RELATED PATHOLOGIES AT ENTERPRISES LOCATED IN CHUKOTKA AUTONOMOUS AREA

S.A. Syurin<sup>1</sup>, A.A. Kovshov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>North-West Scientific Center for Hygiene and Public Health, 4 2-ya Sovetskaya Str., Saint Petersburg, 191036, Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

*For many years, morbidity with work-related diseases has been higher in Chukotka Autonomous Area (ChAA) than on average in Russia.*

*Our research objects were working conditions and morbidity with work-related diseases. Our research goal was to examine reasons for work-related pathology occurrence, its structure, and prevalence in ChAA in 2008–2018. We examined data obtained via social-hygienic monitoring in 2008–2018 in Chukotka, paying close attention to a section entitled «Working conditions and work-related pathology».*

*We established that noise (17.4 %) and cooling microclimate (11.8 %) were the most widely spread hazardous occupational factors in ChAA. 20.1 % workers were exposed to a combination of hazardous factors. 13.5 % workers were employed at industrial objects that belonged to the 1<sup>st</sup> surveillance group (the highest risks); 31.9 % worked at economic entities from the 3<sup>rd</sup> surveillance group (average risks). In 2008–2018 216 work-related diseases were first diagnosed in Chukotka, mostly among workers employed at mining enterprises (81.5 %). Sensorineural hearing loss / noise effects in the internal ear (35.2 %) and respiratory diseases (31.9 %) prevailed in their structure. 73.6 % diseases were detected due to patients applying for medical aid themselves. In 2008–2015 there was a steady growth in work-related morbidity (from 1.94 to 13.5 per 10,000 workers), but there was a decrease in it in 2016–2018 (down to 5.11 per 10,000 workers) with considerable fluctuations in numbers of first diagnosed diseases. Risks of work-related pathology occurrence were higher in Chukotka in 2018 than in 2008: OR=2.37; CI 1.82–3.09;  $\chi^2=43.8$ ;  $p<0.001$ .*

*To prevent work-related pathology in Chukotka, it is necessary to continue activities aimed at working conditions improvement, in particular, reducing exposure to noise and aerosols with predominantly fibrogenic effects in mining industry in the region.*

**Key words:** social-hygienic monitoring, working conditions, work-related morbidity, Chukotka Autonomous Area (ChAA), occupational factors, noise, cooling microclimate.

© Syurin S.A., Kovshov A.A., 2020

**Sergei A. Syurin** – Doctor of Medical Sciences, Chief researcher (e-mail: kola.reslab@mail.ru; tel.: +7 (812) 717-97-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0275-0553>).

**Aleksandr A. Kovshov** – Researcher; Assistance lecturer (e-mail: kovshov@s-znc.ru; tel.: +7 (812) 303-50-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-8431>).

## References

1. Chukotskii avtonomnyi okrug [Chukotka Autonomous Area]. *Ofitsial'nyi sait polnomochnogo predstavatelya Prezidenta Rossiiskoi Federatsii v Dal'nevostochnom federal'nom okruge*. Available at: <http://dfo.gov.ru/district/CHU/> (14.01.2020) (in Russian).
2. Chukotskii avtonomnyi okrug: ofitsial'nyi sait [Chukotka Autonomous Area: the official website]. Available at: <http://чукотка.рф> (14.01.2020) (in Russian).
3. Bukhtiyarov I.V., Chebotarev A.G., Kur'erov N.N., Sokur O.V. Topical issues of improving working conditions and preserving the health of workers of mining enterprises. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, vol. 59, no. 7, pp. 424–429 (in Russian).
4. Skripal' B.A. Health state and morbidity of underground mines in mining chemical enterprise in arctic area of Russian Federation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2016, no. 6, pp. 23–26 (in Russian).
5. Syurin S.A., Kovshov A.A. Labor conditions and risk of occupational pathology at the enterprises of the arctic zone of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka*, 2019, no. 10, pp. 15–23 (in Russian).
6. Bagnetova E.A. Features of adaptation, psychological and functional state of the human in the north. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*, 2014, no. 4, pp. 63–68 (in Russian).
7. Myshinskaya Zh.M. The influence of climate and environmental factors on health in the far north. *Yamal'skii vestnik*, 2016, vol. 2, no. 7, pp. 79–80 (in Russian).
8. Saltykova M.M., I.P. Bobrovnikskii, M.Yu. Yakovlev, A.D. Banchenko, S.N. Nagornev. A new approach to the analysis of the influence of weather conditions on the human organism. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 11, pp. 1038–1042 (in Russian).
9. Solonin Yu.G., Boiko E.R. Medical and physiological aspects of vital activity in the arctic. *Arktika: ekologiya i ekonomika*, 2015, vol. 1, no. 17, pp. 70–75 (in Russian).
10. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. *Ekologiya cheloveka*, 2012, no. 1, pp. 4–11 (in Russian).
11. Chashchin V.P., Dedenko I.I. *Trud i zdorov'e cheloveka na Severe* [Human labor and health in the Polar Regions]. Murmansk, Knizhnoe izdatel'stvo Publ., 1990, 104 p. (in Russian)
12. Govorova N.V. Human capital – a key factor of the arctic economic development. *Arktika i Sever*, 2018, no. 31, pp. 52–61 (in Russian).
13. Fauzer V.V., Lytkina T.S., Smirnov A.V. Sustainable development of the northern regions: population dimension. *Ekonomika regiona*, 2018, vol. 14, no. 4, pp. 1370–1382 (in Russian).
14. Syurin S.A. occupational pathology at the enterprises of the arctic zone of Krasnoyarsk territory. *Bezopasnost' i okhrana truda*, 2019, no. 2, pp. 28–32 (in Russian).
15. Gorbanev S.A., Syurin S.A., Frolova N.M. Working conditions and occupational pathology of coal miners in the arctic. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, vol. 59, no. 8, pp. 452–457 (in Russian).
16. Manueva R.S. Evaluation of occupational morbidity in working women of eastern Siberia. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 9, pp. 121–122 (in Russian).
17. Anttonen H., Pekkarinen A., Niskanen J. Safety at work in cold environments and prevention of cold stress. *Industrial Health*, 2009, vol. 47, no. 3, pp. 254–261. DOI: 10.2486/indhealth.47.254
18. Kue T., Mäkinen T. The health of Arctic populations: Does cold matter? *American Journal of Human Biology*, 2010, vol. 22, no. 1, pp. 129–133. DOI: 10.1002/ajhb.20968
19. Cheung S.S., Lee J.K., Oksa J. Thermal stress, human performance, and physical employment standards. *Applied Physiology, Nutrition, Metabolism*, 2016, vol. 41, no. 6 (2), pp. 148–164. DOI: 10.1139/apnm-2015-0518
20. Babanov S.A., Budash D.S., Baikova A.G., Baraeva R.A. periodic medical examinations and occupational selection in industrial medicine. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 5 (302), pp. 48–53 (in Russian).
21. Popova A.Yu. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2015, no. 3, pp. 7–13 (in Russian).
22. Syurin S.A., Gorbanev S.A. Occupational pathology at the enterprises of the nenets autonomous district: risk factors, structure, prevalence. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 6, pp. 652–656 (in Russian).

Syurin S.A., Kovshov A.A. Working conditions and work-related pathologies at enterprises located in chukotka autonomous area. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 98–105. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.11.eng

Получена: 24.05.2020

Принята: 09.11.2020

Опубликована: 30.12.2020



Научная статья

## ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С АЭРОЗОЛЯМИ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ПЫЛЕВЫХ ЧАСТИЦ

М.Ф. Вильк<sup>1</sup>, О.С. Сачкова<sup>1</sup>, Л.А. Леванчук<sup>2</sup>, Е.О. Латынин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены, Россия, 125438, г. Москва, Пакгаузное шоссе, 1, корп. 1

<sup>2</sup>Петербургский государственный университет путей сообщения Императора Александра I, Россия, 190031, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, 9

*В России существует система нормирования и контроля аэрозолей преимущественно фиброгенного действия и пылевых частиц различного состава. Вместе с тем гигиенические нормативы мелкодисперсной пыли в воздухе рабочей зоны отсутствуют, что затрудняет гигиеническую оценку условий труда и препятствует использованию методики оценки риска.*

*Цель работы – обоснование безвредной для здоровья работающих концентрации аэрозолей мелкодисперсных пылевых частиц ( $PM_{10}$  и  $PM_{2.5}$ ) в воздухе рабочей зоны на основании применения метода определения пылевой нагрузки для использования ее при расчете риска здоровью работающих.*

*Для оценки запыленности воздуха рабочей зоны мелкодисперсной пылью  $PM_{10}$  и  $PM_{2.5}$  использовали пылемер модели «ОМПП-10.0». Химический состав пылевых частиц определяли атомно-абсорбционным методом. Результаты были оценены в соответствии с ГН 2.2.5.3532-18. Расчеты пылевой нагрузки проведены в соответствии с ГОСТ Р 54578-2011.*

*Установлена зависимость продолжительности безвредного для здоровья работающего стажа работы в условиях контакта с мелкодисперсной пылью от величины превышения предложенной концентрации и продолжительности рабочей смены.*

*Для оценки риска здоровью работающих в контакте с мелкодисперсными пылевыми частицами с учетом их химического состава определены референтные концентрации для воздуха рабочей зоны: для  $PM_{10}$  – на уровне  $0,1 \text{ мг/м}^3$ , для  $PM_{2.5}$  – на уровне  $0,055 \text{ мг/м}^3$ . Использование расчетных концентраций позволило предложить модели для расчета безвредной продолжительности стажа в условиях превышения показателей рекомендуемых концентраций. Результаты позволяют обосновать организационные мероприятия, направленные на сохранение здоровья работающих.*

**Ключевые слова:** мелкодисперсная пыль, воздух рабочей зоны, риск здоровью, аэрозоль фиброгенного действия, профзаболевания, пылевая нагрузка, референтная концентрация, стаж работы.

Внедрение новых методов исследования факторов производственной среды приводит к изменению представлений о качестве условий труда и необходимости использования для их оценки методологии оценки риска здоровью [1–3]. В настоящее время выделен физико-химический фактор загрязнения воздуха рабочей зоны – аэрозоли мелкодисперсных пылевых частиц ( $PM_{10}$  и  $PM_{2.5}$ ).

В России существует система нормирования и контроля аэрозолей преимущественно фиброген-

ного действия (АПФД) и пылевых частиц различного состава. Вместе с тем гигиенические нормативы мелкодисперсной пыли в воздухе рабочей зоны отсутствуют, что затрудняет гигиеническую оценку условий труда и препятствует использованию методики оценки риска для обоснованной разработки мероприятий, направленных на их улучшение [4–7].

**Цель работы** – обоснование безвредной для здоровья работающих концентрации аэрозолей

© Вильк М.Ф., Сачкова О.С., Леванчук Л.А., Латынин Е.О., 2020

**Вильк Михаил Франкович** – доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: info@vniijg.ru; тел.: 8 (499) 153-27-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2905>).

**Сачкова Оксана Сергеевна** – доктор технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории коммунальной гигиены и эпидемиологии (e-mail: vniijg@yandex.ru; тел.: 8 (926) 899-73-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-000-3279-6560>).

**Леванчук Леонид Александрович** – инженер испытательного центра (e-mail: 576164@mail.ru; тел.: 8 (921) 327-22-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3576-3852>).

**Латынин Евгений Олегович** – заместитель директора (e-mail: jecckk@yandex.ru; тел.: 8 (916) 624-29-96; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6822-521X>).

мелкодисперсных пылевых частиц (PM<sub>10</sub> и PM<sub>2,5</sub>) в воздухе рабочей зоны на основании применения метода определения пылевой нагрузки для использования ее при расчете риска здоровью работающих.

**Материалы и методы.** Для количественной оценки запыленности воздуха рабочей зоны использован аспиратор АВА-3-180-001А, фильтр АФА-ВП-10. Концентрацию PM<sub>10</sub> и PM<sub>2,5</sub> определяли пылемером модели «ОМПН-10.0». Химический состав (измерение массовой доли соединений металлов) пылевых частиц анализировали атомно-абсорбционным методом. Результаты оценены в соответствии с ГН 2.2.5.3532-18<sup>1</sup>, а расчеты пылевой нагрузки – в соответствии с ГОСТ Р 54578-2011<sup>2</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** Аэрозоли, образующиеся в процессе технологических операций, связанных с использованием изделий из минеральной ваты, полидисперсны. Они включают: ультратонкую пыль PM<sub>2,5</sub>, броуновское движение у них соразмерно с гравитационным осаждением; пылевые частицы PM<sub>10</sub>, которые оседают в неподвижном воздухе со скоростью, определяемой размером и плотностью в соответствии с законом Стокса; грубодисперсные

частицы ТЧ (твердые частицы более 10 мкм), оседающие в неподвижном воздухе с возрастающей скоростью [7].

Исследованиями определены концентрации пылевых частиц различной дисперсности на примере теплоизоляционных строительных операций при различных показателях влажности воздуха в рабочей зоне и на различном расстоянии от источника пылеобразования (табл. 1, 2).

Результаты исследования позволили установить, что увеличение влажности воздуха способствует снижению концентрации пылевых частиц. Причем у грубодисперсной пыли наблюдается более интенсивное снижение концентрации. На расстоянии от источника до 35 м концентрация ТЧ уменьшается в семь раз, PM<sub>10</sub> – в 1,4 раза, PM<sub>2,5</sub> – практически не изменилась. Это согласуется с ранее установленными данными о том, что дисперсность пылевого загрязнения определяет характер распространения пыли в воздушной среде.

Изучение химического состава пылевых частиц в воздухе рабочей зоны при проведении теплоизоляционных работ позволило выявить широкий спектр соединений металлов (табл. 3, 4).

Таблица 1

Концентрация PM<sub>10</sub> и PM<sub>2,5</sub> при различных параметрах влажности воздуха рабочей зоны на расстоянии 15 м от источника скорости движения воздушных потоков 1,7 ± 1,3 м/с

| Пылевые частицы                       | Влажность воздуха, % |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|----------------------|------|------|------|------|------|
|                                       | 40                   | 50   | 60   | 70   | 80   | 90   |
| PM <sub>10</sub> , мг/м <sup>3</sup>  | 1,26                 | 1,17 | 1,02 | 1,02 | 0,96 | 0,9  |
| PM <sub>2,5</sub> , мг/м <sup>3</sup> | 0,61                 | 0,58 | 0,51 | 0,46 | 0,43 | 0,42 |

Таблица 2

Концентрация PM<sub>10</sub> и PM<sub>2,5</sub> на территории строительной площадки на различном расстоянии от источника при влажности атмосферного воздуха 42 ± 17 %, скорости движения воздушных потоков 1,5 ± 1,2 м/с

| Пылевые частицы                       | Расстояние от источника, м |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|
|                                       | 0                          | 10   | 15   | 20   | 25   | 30   | 35   |
| PM <sub>10</sub> , мг/м <sup>3</sup>  | 1,83                       | 1,68 | 1,59 | 1,62 | 1,56 | 1,35 | 1,35 |
| PM <sub>2,5</sub> , мг/м <sup>3</sup> | 0,77                       | 0,65 | 0,74 | 0,67 | 0,62 | 0,70 | 0,75 |

Таблица 3

Химический состав пылевых частиц в воздухе рабочей зоны при проведении теплоизоляционных работ

| Вещество | SiO <sub>2</sub> | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | MgO | MnO | CaO | TiO <sub>2</sub> | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | K <sub>2</sub> O | Na <sub>2</sub> O | Другие |
|----------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----|-----|-----|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|--------|
| Доля в % | 49               | 16                             | 12                             | 7   | <1  | 10  | 1                | <1                            | <1               | 2                 | <3     |

Таблица 4

Содержание соединений металлов в составе пылевых частиц в воздухе рабочей зоны при проведении теплоизоляционных работ

| Металл            | Cu | Zn  | Cd | Ni | Fe   | Mn |
|-------------------|----|-----|----|----|------|----|
| Содержание, мг/кг | 50 | 133 | 15 | 59 | 1780 | 70 |

<sup>1</sup> ГН 2.2.5.3532-18. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/557235236> (дата обращения: 03.06.2020).

<sup>2</sup> ГОСТ Р 54578-2011. Воздух рабочей зоны. Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия. Общие принципы гигиенического контроля и оценки воздействия [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-54578-2011> (дата обращения: 03.06.2020).

Мелкодисперсная пыль при проведении теплоизоляционных работ представляет собой аэрозоль дезинтеграции. Полученные нами сведения о качественном составе пылевых частиц согласуются с ранее известными данными [8–12].

Как известно, мелкодисперсные фракции пылевых частиц при длительном интенсивном воздействии даже в атмосферном воздухе провоцируют респираторную и сердечно-сосудистую заболеваемость, рост числа случаев смерти от сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний [13–20]. Следовательно, для разработки и обоснования мероприятий, направленных на оздоровление рабочей среды, необходимо проведение оценки риска здоровью работающих, которая затруднена в результате отсутствия гигиенического норматива мелкодисперсных фракций для воздуха рабочей зоны. В связи с тем что мелкодисперсные пылевые частицы так же, как и АПФД, обладают неблагоприятными физико-химическими свойствами при действии на организм, нами для получения ориентировочных величин референтных концентраций  $PM_{10}$  и  $PM_{2.5}$  для оценки риска здоровью работающих была использована методология расчета пылевой нагрузки<sup>3</sup>. Сведения о действии мелкодисперсной фракции пыли на организм работающих ограничены. Вместе с тем имеются данные о том, что среднесменная ПДК пылевых частиц минеральной ваты в воздухе рабочей зоны составляет  $0,5 \text{ мг/м}^3$ . Эта концентрация равна максимальной разовой ПДК для взвешенных веществ, не дифференцированных по составу (аэрозолей) в атмосферном воздухе ( $0,5 \text{ мг/м}^3$ ). Поэтому для целей весьма ориентировочных расчетов использовали сведения ГН 2.1.6.3492-17, в котором приведены величины среднесуточных ПДК  $PM_{10}$  –  $0,06 \text{ мг/м}^3$  и  $PM_{2.5}$  –  $0,035 \text{ мг/м}^3$  и среднегодовых ПДК –  $0,04 \text{ мг/м}^3$  и  $0,025 \text{ мг/м}^3$  соответственно.

Для расчетов используется основная формула

$$ПН_0 = ПДК \cdot N \cdot T \cdot Q,$$

где  $ПН_0$  – общая пылевая нагрузка; ПДК – предельно допустимая концентрация определенной фракции мелкодисперсной пыли;  $N$  – число рабочих дней в календарном году;  $T$  – максимальная продолжительность стажа, 30 лет<sup>3</sup>;  $Q$  – объем легочной вентиляции за рабочую смену,  $\text{м}^3$ <sup>4</sup>.

В различных нормативных документах объем легочной вентиляции при выполнении нагрузки не совпадает. В связи с этим для расчета приняты численные показатели объема легочной вентиляции, учитывающие объем вентиляции для периода нахо-

ждения дома (8 ч)  $0,63 \text{ м}^3$  в час, вне дома (8 ч) –  $0,88 \text{ м}^3$  в час, на рабочем месте –  $1,4 \text{ м}^3$  в час, используемые при расчете показателей риска здоровью<sup>3</sup>. Число дней в году – 365, число рабочих дней – 250, число нерабочих дней – 115.

На основе использования сведений о среднесуточных и среднегодовых ПДК в атмосферном воздухе, длительности периода воздействия – 24 ч в сутки, 7 дней в неделю на протяжении 70 лет жизни – расчетным путем установлены среднесменные концентрации для  $PM_{10}$  на уровне  $0,1 \text{ мг/м}^3$ , для  $PM_{2.5}$  – на уровне  $0,055 \text{ мг/м}^3$  для воздуха рабочей зоны, которые на протяжении стажа 30 лет и продолжительности смены 8 ч в сутки или 40 ч в неделю не превысят показатель контрольной пылевой нагрузки (в условиях реальных среднегодовых концентраций в атмосферном воздухе городских поселений). Эти концентрации могут быть использованы для оценки профессионального риска здоровью работающих в контакте с мелкодисперсной пылью.

Полученные в результате расчетов величины предлагаемых концентраций  $PM_{10}$  и  $PM_{2.5}$  согласуются с величинами референтных доз при определении риска здоровью населения, проживающего в условиях загрязненного атмосферного воздуха. Так, при хроническом воздействии рекомендованы концентрации для  $PM_{10}$  –  $0,05 \text{ мг/м}^3$ , для  $PM_{2.5}$  –  $0,015 \text{ мг/м}^3$ . Для определения риска при остром воздействии для  $PM_{10}$  рекомендовано  $0,15 \text{ мг/м}^3$ , для  $PM_{2.5}$  –  $0,065 \text{ мг/м}^3$ . Учет характера действия на организм мелкодисперсной фракции пыли, а также сведений о том, что при теплоизоляционных работах основным источником пылеобразования являются изделия из минеральной ваты (ПДК  $2/0,5 \text{ мг/м}^3$  для крупнодисперсной фракции) и искусственные минеральные волокна силикатной стеклообразной структуры (ПДК для крупнодисперсной фракции  $-/4 \text{ мг/м}^3$ ), делает предложение референтных концентраций для пылевых частиц мелкодисперсной фракции изделий из минеральных волокон целесообразным.

С использованием современных методических подходов к оценке и прогнозированию профессионального риска проведено моделирование показателей безопасной продолжительности рабочего стажа при выполнении теплоизоляционных работ в условиях различной продолжительности смены и различной интенсивности загрязнения воздуха рабочей зоны мелкодисперсными пылевыми частицами (табл. 5, рисунок). Результаты носят предварительный харак-

<sup>3</sup> Об утверждении Методики проведения специальной оценки условий труда, Классификатора вредных и (или) опасных производственных факторов, формы отчета о проведении специальной оценки условий труда и инструкции по ее заполнению: Приказ Минтруда России от 24.01.2014 № 33н [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/499072756> (дата обращения: 03.06.2020).

<sup>4</sup> Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно методические основы, принципы и критерии оценки от 24.06.2003 № 2.2.1766-03 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901902053> (дата обращения: 03.06.2020); Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/499072756> (дата обращения: 03.06.2020).

Таблица 5

Модели для прогноза безвредного для здоровья стажа при выполнении теплоизоляционных работ при различной продолжительности контакта с мелкодисперсной пылью

| Продолжительность смены, ч | Уравнение регрессии  |
|----------------------------|--|
| 8                          | $y = -0,0043x^3 + 0,0798x^2 - 1,4478x + 31,225;$<br>$R^2 = 0,9993$ |
| 9                          | $y = -0,0051x^3 + 0,1011x^2 - 1,5982x + 31,195;$<br>$R^2 = 0,9996$ |
| 10                         | $y = -0,0051x^3 + 0,1014x^2 - 1,5927x + 30,886;$<br>$R^2 = 0,9996$ |
| 11                         | $y = -0,0051x^3 + 0,1012x^2 - 1,5779x + 30,399;$<br>$R^2 = 0,9996$ |
| 12                         | $y = -0,005x^3 + 0,1011x^2 - 1,5632x + 29,912;$<br>$R^2 = 0,9995$  |

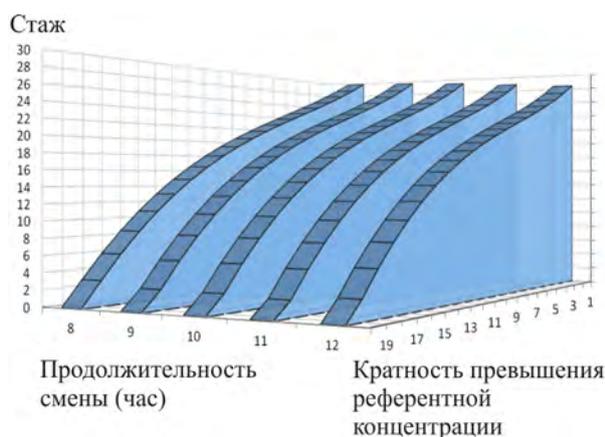


Рис. Продолжительность безвредного для здоровья работающего стажа в зависимости от кратности превышения референтной концентрации  $PM_{10}$

тер и нуждаются в подтверждении реальными данными распространенности респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия изучаемых факторов.

**Выводы.** Гигиеническая оценка условий труда в настоящее время предполагает оценку риска здоровью работающих. Не для всех факторов рабочей среды в настоящее время имеются нормативы безвредного воздействия на протяжении всего рабочего стажа (30 лет), возросшего в связи с увеличением пенсионного возраста. Для обеспечения возможности оценки риска здоровью работающих, выполняющих теплоизоляционные работы в контакте с мелкодисперсными пылевыми частицами, с учетом их химического состава и на основе расчета контрольной пылевой нагрузки определены ориентировочные референтные концентрации для  $PM_{10}$  на уровне  $0,1 \text{ мг/м}^3$ , для  $PM_{2,5}$  – на уровне  $0,055 \text{ мг/м}^3$  для воздуха рабочей зоны. Воздействие на работающего человека мелкодисперсных фракций в указанных ориентировочных концентрациях на протяжении стажа 30 лет и продолжительности смены 8 ч в сутки не увеличивает пылевую нагрузку на организм. Без изменения методологии установления ПДК для АПДФ эти концентрации могут быть использованы для предварительной оценки профессионального риска здоровью работающих в контакте с мелкодисперсной пылью. Использование расчетных ориентировочных референтных концентраций позволило предложить модели для расчета безвредной продолжительности стажа в условиях превышения рекомендуемых показателей. Полученные результаты на этапе отсутствия установленных ПДК для мелкодисперсной фракции пылевых частиц минеральной ваты в воздухе рабочей зоны позволяют обосновать организационные мероприятия, направленные на сохранение здоровья работающих.

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

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

### Список литературы

1. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Изд-во Пермского национального исследовательского политехнического университета, 2014. – 738 с.
2. Методы оценки профессионального риска и их информационное обеспечение / И.В. Бухтияров, А.Ф. Бобров, Э.И. Денисов, А.Л. Еремин, Н.Н. Курьеров, Т.К. Лосик, Е.С. Почтарева, Л.В. Прокопенко [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 12. – С. 1327–1330.
3. Загороднов С.Ю., Май И.В., Кокоулина А.А. Мелкодисперсные частицы ( $PM_{2,5}$  и  $PM_{10}$ ) в атмосферном воздухе крупного промышленного региона: проблемы мониторинга и нормирования в составе производственных выбросов // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 142–147.
4. Оценка реакции дыхательных путей на однократное интратрахеальное введение нано- и микроразмерных частиц оксида алюминия / М.А. Землянова, Н.В. Зайцева, А.М. Игнатова, М.С. Степанков // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 196–202.

5. Копытенкова О.И., Леванчук А.В., Турсунов З.Ш. Оценка риска для здоровья при воздействии мелкодисперсной пыли в производственных условиях // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 458–462.
6. Копытенкова О.И., Турсунов З.Ш., Леванчук А.В. Использование методологии оценки риска здоровью для гигиенической характеристики условий труда в строительной отрасли // Здоровье и безопасность на рабочем месте: материалы III международного научно-практического форума. – Новополоцк – Полоцк, 2019. – С. 152–156.
7. Копытенкова О.И., Турсунов З.Ш. Оценки риска и направления совершенствования охраны труда в строительстве при использовании минеральных ват // Науковедение. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 17.
8. Стреляева А.Б., Маринин Н.А., Азаров А.В. О значимости дисперсного состава пыли в технологических процессах // Интернет-вестник ВолГАСУ. – 2013. – Т. 28, № 3. – С. 1–4.
9. The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory disease / R.T. Burnett, S. Cakmak, J.R. Brook, D. Krewski // Environ. Health Perspect. – 1997. – Vol. 105, № 6. – P. 614–620. DOI: 10.1289/ehp.97105614
10. Pope C.A. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk // Environmental Health Perspectives. – 2000. – Vol. 108, № 4. – P. 713–723. DOI: 10.1289/ehp.108-1637679
11. Влияние взвешенных частиц на здоровье человека. Рекомендации в отношении политики для стран Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии // Всемирная организация здравоохранения. – 2013. – 20 с.
12. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects / A. Nemmar, M.F. Hoylaerts, P.H.M. Hoet, B. Nemery // Toxicology Letters. – 2004. – Vol. 149, № 1. – P. 243–253. DOI: 10.1016/j.toxlet.2003.12.061
13. Spatial and temporal variations of the particulate size distribution and chemical composition over Ibadan, Nigeria / G.O. Akinlade, H.B. Olaniyi, F.S. Olise, O.K. Owoade, S.M. Almeida, M. Almeida-Silva, P.K. Hopke // Environmental Monitoring and Assessment. – 2015. – Vol. 187, № 8. – P. 544. DOI: 10.1007/s10661-015-4755-4
14. Anderson J.O., Thundiyil J.G., Stolbach A. Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health // Journal of Medical Toxicology. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 166–175. DOI: 10.1007/s13181-011-0203-1
15. Kim K.-H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter // Environment International. – 2015. – № 74. – P. 136–143. DOI: 10.1016/j.envint.2014.10.005
16. Heavy Metals Concentrations of Surface Dust from e-Waste Recycling and Its Human Health Implications in Southeast China / A.O.W. Leung, N.S. Duzgoren-Aydin, K.C. Cheung, M.H. Wong // Environmental science & Technology. – 2008. – Vol. 42, № 7. – P. 2674–2680. DOI: 10.1021/es071873x
17. Fang W., Yang Y., Xu Zh. PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> and Health Risk Assessment for Heavy Metals in a Typical Factory for Cathode Ray Tube Television Recycling // Environmental science & Technology. – 2013. – Vol. 47, № 21. – P. 12469–12476. DOI: 10.1021/es4026613
18. Uncertainty in health risks due to anthropogenic primary fine particulate matter from different source types in Finland / M. Tainio, J. Tuomisto, N. Karvosenoja, K. Kupiainen, P. Porvari, M. Sofiev, A. Karppinen, J. Kukkonen // Atmospheric Environment. – 2010. – Vol. 44, № 17. – P. 2125–2132. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2010.02.036
19. Improvements in PM10 Exposure and Reduced Rates of Respiratory Symptoms in a Cohort of Swiss Adults (SAPALDIA) / C. Schindler, D. Keidel, M.W. Gerbase, E. Zemp, R. Bettschart, O. Brändli, M.H. Brutsche, L. Burdet [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – Vol. 179 (7). – P. 579–587. DOI: 10.1164/rccm.200803-388OC
20. Обоснование подходов к профилактике профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний у работников в производстве и использовании искусственных минеральных волокон / Э.Т. Валеева, Р.Р. Галимова, О.И. Копытенкова, А.А. Дистанова // Санитарный врач. – 2020. – № 1. – С. 32–40.

*Особенности оценки профессионального риска здоровью работников, контактирующих с аэрозолями мелкодисперсных пылевых частиц / М.Ф. Вильк, О.С. Сачкова, Л.А. Леванчук, Е.О. Латынин // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 106–112. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.12*

Research article

**PECULIARITIES IN ASSESSING OCCUPATIONAL HEALTH RISKS  
FOR WORKERS WHO ARE IN CONTACT WITH AEROSOLS CONTAINING  
FINE-DISPERSED DUST PARTICLES****M.F. Vil'k<sup>1</sup>, O.S. Sachkova<sup>1</sup>, L.A. Levanchuk<sup>2</sup>, E.O. Latynin<sup>1</sup>**<sup>1</sup>All-Russian Research Institute of Railway Hygiene, Bldg. 1, 1 Pakgauznoe shosse Str., Moscow, 125438, Russian Federation<sup>2</sup>Emperor Alexander I St. Petersburg State Transport University, 9 Moskovskii Ave., Saint Petersburg, 190031, Russian Federation

*In Russia there is a system for standardizing and control over aerosols with predominantly fibrogenic effects and dust particles with different structure. But at the same time there are no hygienic standards for fine-dispersed dust contents in working area air and it makes hygienic assessment of working conditions more complicated and impedes use of risk assessment methodology.*

*Our research goal was to substantiate a concentration of aerosols containing fine-dispersed dust particles ( $PM_{10}$  u  $PM_{2.5}$ ) in working area air that were harmless for workers' health. It was done via applying a procedure for determining dust burden and using it when calculating health risks for workers.*

*We assessed dust content in working area air with focus on fine-dispersed dust particles  $PM_{10}$  u  $PM_{2.5}$  with a dust measuring device «OMP-10.0». Chemical structure of dust particles was determined with atomic absorption procedure. Results were estimated according to HS 2.2.5.3532-18. Dust burden was calculated according to State standard GOST R 54578-2011.*

*We established dependence between duration of working experience under exposure to fine-dispersed dust that was harmless for health and a value of excess in dust contents over the suggested concentration and work shift duration.*

*To assess health risk for workers caused by exposure to fine-dispersed dust particles taking their chemical structure into account, we determined reference concentrations for working area air;  $0.1 \text{ mg/m}^3$  for  $PM_{10}$ , and  $0.055 \text{ mg/m}^3$  for  $PM_{2.5}$ . Use of calculated concentrations allowed suggesting models for calculating harmless duration of working experience under exposure to dusts in concentrations higher than recommended ones. The results enable substantiating organizational activities aimed at workers' health preservation.*

**Key words:** *fine-dispersed dusts, working area air, health risk, aerosol with fibrogenic effects, work-related diseases, dust burden, reference concentration, working experience.*

**References**

1. Health risk analysis in the strategy of state social and economical development: monography. In: G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva eds. Perm', Izdatel'stvo Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta Publ., 2014, 738 p. (in Russian).
2. Bukhtiyarov I.V., Bobrov A.F., Denisov E.I., Eremin A.L., Kur'ev N.N., Losik T.K., Pochtareva E.S., Prokopenko L.V. [et al.]. Occupational risk assessment methods and their information support. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 12, pp. 1327–1330 (in Russian).
3. Zagorodnov S.Yu., May I.V., Kokoulina A.A. Fine-disperse particles ( $PM_{2.5}$  and  $PM_{10}$ ) in atmospheric air of a large industrial region: issues related to monitoring and standardization of suspended particles in industrial emissions. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 142–147 (in Russian).
4. Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Ignatova A.M., Stepankov M.S. Estimation of the response of respiratory tracts to a single intra-tracheal introduction of nano- and micro-sized particles of aluminum oxide. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 196–202 (in Russian).

© Vil'k M.F., Sachkova O.S., Levanchuk L.A., Latynin E.O., 2020

**Mikhail F. Vil'k** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: info@vniijg.ru; tel.: +7 (499) 153-27-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2905>).**Oksana S. Sachkova** – Doctor of Technical Sciences, Associate professor, Leading researcher at the Laboratory for Communal Hygiene and Epidemiology (e-mail: vniijg@yandex.ru; tel.: +7 (926) 899-73-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-000-3279-6560>).**Leonid A. Levanchuk** – Engineer at the testing center (e-mail: 576164@mail.ru; tel.: +7 (921) 327-22-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3576-3852>).**Evgenii O. Latynin** – Deputy Director (e-mail: jeckkk@yandex.ru; tel.: +7 (916) 624-29-96; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6822-521X>).

5. Kopytenkova O.I., Levanchuk A.V., Tursunov Z.Sh. Health risk assessment for exposure to fine dust in production conditions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, vol. 59, no. 8, pp. 458–462 (in Russian).
6. Kopytenkova O.I., Tursunov Z.Sh., Levanchuk A.V. Ispol'zovanie metodologii otsenki riska zdorov'yu dlya gigienicheskoi kharakteristiki uslovii truda v stroitel'noi otrasli [Use of risk assessment methodology for hygienic characteristics of working conditions in construction]. *Zdorov'e i bezopasnost' na rabochem meste: materialy III mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo foruma*. Novopolotsk-Polotsk, 2019, pp. 152–156 (in Russian).
7. Kopytenkova O.I., Tursunov Z.Sh. Risk assessment and directions improving of labor protection in construction when using mineral wools. *Internet-zhurnal Naukovedenie*, 2013, vol. 14, no. 1, pp. 17 (in Russian).
8. Strelyaeva A.B., Marinin N.A., Azarov A.V. The importance of disperse structure of dust in technological processes. *Internet-vestnik VolgGASU*, 2013, vol. 28, no. 3, pp. 1–4 (in Russian).
9. Burnett R.T., Cakmak S., Brook J.R., Krewski D. The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory disease. *Environ. Health Perspect*, 1997, vol. 105, no. 6, pp. 614–620. DOI: 10.1289/ehp.97105614
10. Pope C.A. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk. *Environmental Health Perspectives*, 2000, vol. 108, no. 4, pp. 713–723. DOI: 10.1289/ehp.108-1637679
11. Health effects of particulate matter. Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia. *World health organization*, 2013, 20 p. (in Russian).
12. Nemmar A., Hoylaerts M.F., Hoet P.H.M., Nemery B. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicology Letters*, 2004, vol. 149, no. 1, pp. 243–253. DOI: 10.1016/j.toxlet.2003.12.061
13. Akinlade G.O., Olaniyi H.B., Olise F.S., Owoade O.K., Almeida S.M., Almeida-Silva M., Hopke P.K. Spatial and temporal variations of the particulate size distribution and chemical composition over Ibadan, Nigeria. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2015, vol. 187, no. 8, pp. 544. DOI: 10.1007/s10661-015-4755-4
14. Anderson J.O., Thundiyil J.G., Stolbach A. Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. *Journal of Medical Toxicology*, 2012, vol. 8, no. 2, pp. 166–175. DOI: 10.1007/s13181-011-0203-1
15. Kim K.-H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environment International*, 2015, no. 74, pp. 136–143. DOI: 10.1016/j.envint.2014.10.005
16. Leung A.O.W., Duzgoren-Aydin N.S., Cheung K.C., Wong M.H. Heavy Metals Concentrations of Surface Dust from e-Waste Recycling and Its Human Health Implications in Southeast China. *Environmental science & Technology*, 2008, vol. 42, no. 7, pp. 2674–2680. DOI: 10.1021/es071873x
17. Fang W., Yang Y., XuZh. PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> and Health Risk Assessment for Heavy Metals in a Typical Factory for Cathode Ray Tube Television Recycling. *Environmental science & Technology*, 2013, vol. 47, no. 21, pp. 12469–12476. DOI: 10.1021/es4026613
18. Tainio M., Tuomisto J., Karvosenoja N., Kupiainen K., Porvari P., Sofiev M., Karppinen A., Kukkonen J. Uncertainty in health risks due to anthropogenic primary fine particulate matter from different source types in Finland. *Atmospheric Environment*, 2010, vol. 44, no. 17, pp. 2125–2132. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2010.02.036
19. Schindler C., Keidel D., Gerbase M.W., Zemp E., Bettschart R., Brändli O., Brutsche M.H., Burdet L. [et al.]. Improvements in PM<sub>10</sub> Exposure and Reduced Rates of Respiratory Symptoms in a Cohort of Swiss Adults (SA-PALDIA). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, vol. 179 (7), pp. 579–587. DOI: 10.1164/rccm.200803-388OC
20. Valeeva E.T., Galimova R.R., Kopytenkova O.I., Distanova A.A. Justification of approaches to the prevention of occupational and work-related diseases in workers during production and use of artificial mineral fibers. *Sanitarnyi vrach*, 2020, no. 1, pp. 32–40 (in Russian).

Vil'k M.F., Sachkova O.S., Levanchuk L.A., Latynin E.O. Peculiarities in assessing occupational health risks for workers who are in contact with aerosols containing fine-dispersed dust particles. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 106–112. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.12.eng

Получена: 26.06.2020

Принята: 11.11.2020

Опубликована: 30.12.2020

УДК 502.22: 504.3.054  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.13

Читать  
онлайн



Научная статья

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (ТРИХЛОРЭТИЛЕН И ТЕТРАХЛОРЭТИЛЕН) В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова, Н.А. Попова, О.А. Мальцева

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

Приведены результаты экспериментальных исследований по разработке газохроматографической методики определения трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в атмосферном воздухе с низкими пределами обнаружения методом газожидкостной хроматографии с электронно-захватным детектированием (ГХ/ЭЗД) – методом сорбции изучаемых соединений из воздуха на сорбент Tenax TA. Отработка оптимальных газохроматографических параметров осуществлялась с использованием аппаратно-программного комплекса на базе газового хроматографа «Кристалл-5000» с использованием колонки серии ID VPX-VOL-60  $m-0,32\text{ mm}\cdot 1,8\ \mu\text{m}$  при температурном режиме: колонка – от 50–230 °С; испаритель – 250 °С; детектор – 250 °С.

Разработанный метод капиллярной газовой хроматографии позволяет выполнять определение трихлорэтилена от 0,000146 до 0,00146  $\text{мг}/\text{м}^3$  и тетрахлорэтилена от 0,000081 до 0,00081  $\text{мг}/\text{м}^3$  с погрешностью не более 25,0 %. Проведена метрологическая оценка методики, которая позволила определить значения показателей качества результатов анализа для трихлорэтилена и тетрахлорэтилена: точность – 21,97 и 14,3 %; повторяемость – 4,22 и 3,38 %; воспроизводимость – 5,66 и 4,9 %. Предел обнаружения LOD для тетрахлорэтилена и трихлорэтилена составил  $C_{\text{min}} = 0,0000038\ \text{мг}/\text{дм}^3$  и  $C_{\text{min}} = 0,00000083\ \text{мг}/\text{дм}^3$  соответственно. Предел количественного определения LOQ для трихлорэтилена и составил для трихлорэтилена  $C_{\text{lim}} = 0,000013\ \text{мг}/\text{м}^3$ , для тетрахлорэтилена  $C_{\text{lim}} = 0,0000028\ \text{мг}/\text{м}^3$ .

Применение разработанной методики позволило обнаружить содержание определяемых компонентов в месте размещения строительной площадки и химчистки в диапазоне тетрахлорметилена от 0,00001 до 0,0009  $\text{мг}/\text{м}^3$ , трихлорметилена от 0,000011 до 0,00039  $\text{мг}/\text{м}^3$ .

Унифицированная высокочувствительная и селективная методика рекомендована для систематического контроля потенциально опасных летучих органических соединений в атмосферном воздухе для обеспечения объективности и достоверности гигиенической оценки химической безопасности качества среды обитания и оценки риска здоровью населения.

**Ключевые слова:** капиллярная газовая хроматография, трихлорэтилен, ЭЗД, термодесорбция, LOD, LOQ, тетрахлорэтилен, количественный химический анализ.

Проблемы химической безопасности явились мощным стимулом создания международной стратегии по обеспечению защиты здоровья человека от воздействия вредных факторов среды обитания. Одним из ключевых моментов реализации стратегии

химической безопасности является оценка риска, то есть определение реальной опасности нанесения ущерба здоровью человека и окружающей среде<sup>1</sup>.

Методология оценки риска находит широкое применение в Российской Федерации в качестве

© Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А., 2020

**Уланова Татьяна Сергеевна** – доктор биологических наук, заведующий отделом химико-аналитических методов исследования (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9238-5598>).

**Нурисламова Татьяна Валентиновна** – доктор биологических наук, заместитель заведующего отделом химико-аналитических методов исследования (e-mail: nurtat@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2344-3037>).

**Попова Нина Анатольевна** – старший научный сотрудник отдела химико-аналитических методов исследования (e-mail: malceva@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9730-9092>).

**Мальцева Ольга Андреевна** – научный сотрудник отдела химико-аналитических методов исследования (e-mail: malceva@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7664-3270>).

<sup>1</sup> О списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влияния на здоровье населения: информационное письмо от 7 августа 1997 года № 11/109-111 [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент государственного санитарно-эпидемиологического надзора. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/456018733> (дата обращения: 24.09.2020).

составной части социально-гигиенического мониторинга, при определении приоритетов в мероприятиях химической безопасности среды и здоровья населения. При этом важнейшим элементом корректной оценки состояния среды обитания человека и гигиенической диагностики ситуации является современный, достоверный и высокоточный инструментальный лабораторный контроль [1, 2].

Возрастающие объемы и большой спектр опасных химических соединений определяют необходимость современных инструментальных исследований [3]. Особого внимания заслуживают вопросы разработки современных методик аналитического контроля токсичных соединений и при необходимости их опасных метаболитов. Наиболее актуальные аспекты обсуждения – это проблемы достаточной чувствительности методик, их селективности, достоверности воспроизводимости аналитических результатов<sup>2</sup> [4, 5].

Галогенсодержащие соединения, такие как трихлорэтилен и тетрахлорэтилен, широко используемые в качестве растворителей и обезжиривающих средств в различных областях промышленности, рассматриваются как вещества, опасные для здоровья человека [6]. Эти хлорорганические соединения длительное время остаются в окружающей среде и считаются «весьма вероятными канцерогенами», класс А2 [7–9]. Трихлорэтилен представляет собой наркотик, вдыхание его паров может вызвать тошноту, головокружение, головную боль и общее плохое самочувствие [10, 11]. По данным исследований контакт с трихлорэтиленом повышает в шесть раз вероятность развития болезни Паркинсона [12, 13].

При длительном контакте тетрахлорэтилен оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, печень, почки. Тетрахлорэтилен мало метаболизируется в организме – около 98 % его выделяется через легкие и только 2 % подвергается превращениям. Тетрахлорэтилен медленно выводится из организма и определяется через две недели после вдыхания, задержка в легких составляет в среднем 62 % [14, 15].

Обзор научной литературы показал, что задача оценки содержания трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в атмосферном воздухе остается весьма актуальной. На сегодняшний день не предложено высокочувствительных и высокоизбирательных методик определения этой группы потенциально токсичных соединений [16]. Описанные в методических документах методики анализа трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в атмосферном воздухе позволяют выполнять определение этих соединений в диапазоне концентраций от 0,001 до 0,05 мг/м<sup>3</sup>. В части совер-

шенствования методического обеспечения испытаний стояла задача выполнять измерения сразу нескольких соединений из одной отобранной пробы

**Материалы и методы.** Объектами исследований являлся атмосферный воздух, различные методы отбора проб воздуха, технология пробоподготовки и количественного анализа загрязняющих воздух примесей, а также эффективность хроматографического разделения определяемых соединений на различных неподвижных жидких фазах и метрологические характеристики измерительного процесса.

Разработка методики включала в себя следующие этапы: отработка методов отбора проб атмосферного воздуха; изучение полноты извлечения; отработка параметров газохроматографического определения и селективного разделения; установление метрологических характеристик.

Отработка оптимальных газохроматографических параметров для определения трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в атмосферном воздухе выполнялась методом капиллярной газовой хроматографии на хроматографе «Кристалл-5000» с использованием колонки серии ID ВРХ-VOL-60 m·0,32 mm·1,8 µm при температурном режиме: колонка – от 50–230 °С; испаритель – 250 °С; детектор – 250 °С.

Для определения микропримесей токсичных летучих органических загрязнителей (трихлорэтилен и тетрахлорэтилен) атмосферы применяли сорбционное извлечение примесей трихлорэтилена и тетрахлорэтилена из атмосферного воздуха<sup>3</sup> [17]. Метод рассматривали как наиболее эффективный, позволяющий одновременно извлекать и концентрировать органические соединения, находящиеся в воздухе в виде газов и паров [18, 19].

Отбор проб атмосферного воздуха проводился на сорбционные трубки с последующей термодесорбцией и анализом на хроматографе «Кристалл-5000».

Для построения градуировочного графика готовили серию стандартных растворов различной концентрации. На сорбент в сорбционной трубке на глубину 10 мм вводили 1 мм<sup>3</sup> одного из градуировочных растворов с последующей термодесорбцией.

Для оценки характеристики чувствительности и точности метода определения тетрахлорэтилена и трихлорэтилена в атмосферном воздухе устанавливали предел обнаружения (LOD) и предел количественного определения (LOQ). Для этих целей проводили эксперимент по внесению известных количеств аналитического стандарта на сорбционную трубку с *Tenax TA* на уровне предела обнаружения в пяти повторениях.

<sup>2</sup> О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2007 году: Государственный доклад. – М., 2008. – 397 с.

<sup>3</sup> ГОСТ Р ИСО 16017-1-2007. Воздух атмосферный, рабочей зоны и замкнутых помещений. Отбор проб летучих органических соединений при помощи сорбционной трубки с последующей термодесорбцией и газохроматографическим анализом на капиллярных колонках. Часть 1. Отбор проб методом прокачки [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200057637> (дата обращения: 27.09.2020).

Предел обнаружения  $C_{\min}$  принимали равным утроенному значению стандартного отклонения фонового сигнала, который был определен для концентрации тетрахлорэтилена и трихлорэтилена в пробе атмосферного воздуха с соотношением «аналитический сигнал / шум» на уровне  $> 3$ . Формула для расчета предела обнаружения трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в пробе атмосферного воздуха:

$$C_{\min} = \frac{\text{Величина фонового сигнала} \cdot \text{концентрация аналита}}{\text{Величина аналитического сигнала аналита}} \times (1) \times 3, \text{ мг/дм}^3$$

Выполняли метрологическую оценку методики определения для установления показателей точности, повторяемости, внутрилабораторной прецизионности и правильности.

**Результаты и их обсуждение.** При выборе оптимальных параметров разделения исследуемых соединений определяющими факторами являются сорбент с нанесенной на него неподвижной жидкой фазой (НЖФ) и температурный режим работы хроматографа [19, 20].

Отработаны условия разделения трихлорэтилена и тетрахлорэтилена с другими углеводородами, близкими по физико-химическим свойствам на капиллярных колонках с различными характеристиками неподвижных жидких фаз: DB-624, HP-FFAP, HP-VOC.

Качественное разделение трихлорэтилена и тетрахлорэтилена достигнуто на капиллярной колонке серии ID BPX-VOL-60 m·0,32 mm·1,8 μm длиной 60 м и толщиной пленки неподвижной фазы 1,8 μm.

Оптимальную температуру газохроматографического анализа определяли путем подбора, учитывая температуры кипения, летучесть исследуемых соединений и свойства неподвижных жидких фаз капиллярных колонок. Принимали во внимание, что повышение температуры колонки положительно влияет на весь процесс разделения и время, необходимое для разделения, уменьшается, что сокращает общее время анализа. При определении хлороорганических соединений применяли метод программирования температуры термостата колонок в линейном режиме.

Газохроматографические параметры представлены в табл. 1.

В режимах 2 и 3 не установлено достаточно эффективного разделения трихлорэтилена и тетрахлорэтилена. Качественное разделение было достигнуто в режиме 1, который и рекомендован для дальнейшей работы (рис. 1).

В условиях эксперимента подобран расход газа-носителя – 20 мл/мин.

Характеристики газохроматографического анализа стандартных смесей трихлорэтилена и тетрахлорэтилена представлены в табл. 2.

Таблица 1

Газохроматографические параметры для определения трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в атмосферном воздухе

| Режим | Температура, °C |                             | Расход газа-носителя, мл/мин |
|-------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|
|       | колонка         | скорость нагревания, °C/мин |                              |
| 1     | 50–230          | 10                          | 20                           |
| 2     | 70–160–180      | 15                          | 30                           |
| 3     | 70–160–200      | 25                          | 30                           |

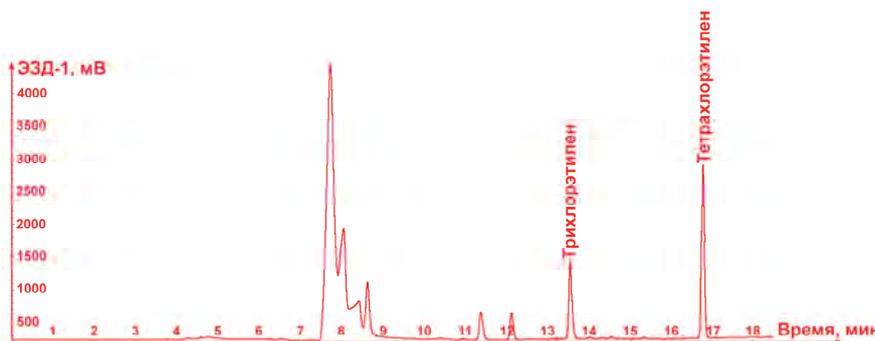


Рис. 1. Хроматограмма стандартной смеси трихлорэтилена и тетрахлорэтилена

Таблица 2

Характеристики газохроматографического анализа стандартной смеси трихлорэтилена и тетрахлорэтилена

| Вещество        | НЖФ, носитель, фракция | Длина колонки, м | Объем пробы для анализа, мм <sup>3</sup> | Время удерживания, мин |
|-----------------|------------------------|------------------|--|------------------------|
| Трихлорэтилен   | ID BPX-VOL             | 60               | 1  | 13,6                   |
| Тетрахлорэтилен |                        |                  |  | 16,8                   |

Количественное определение трихлорэтилена и тетрахлорэтилена выполняли методом абсолютной калибровки по шести сериям стандартных растворов в диапазоне концентраций для трихлорэтилена 0,0000146–0,000146 мг/м<sup>3</sup>, тетрахлорэтилена 0,0000081–0,000081 мг/м<sup>3</sup>. Градуировочную характеристику признавали стабильной при выполнении следующего условия (2) [15]:

$$S_{\max} - S_{\min} \leq 0,01 \cdot r_s \cdot \frac{S_{\max} + S_{\min}}{2} \quad (2)$$

где  $S_{\max}$  – максимальная площадь пика для соответствующего градуировочного раствора, мВ;

$S_{\min}$  – минимальная площадь пика для соответствующего градуировочного раствора, мВ;

$r_s$  – предел повторяемости площади пика градуировочного раствора;  $r_s = 11,68\%$  для трихлорэтилена и  $r_s = 9,36\%$  для тетрахлорэтилена.

Результат проверки признается положительным при выполнении условия (1).

В процессе исследований по отработке методики изучена эффективность термодесорбции трихлорэтилена и тетрахлорэтилена с использованием различных сорбентов: *CS III*, *TTA/CS III*, *Tenax TA*. Средние значения степени термодесорбции определяемых соединений с сорбентов представлены в табл. 3.

В процессе выполненных исследований установлено, что оптимальным по изучаемым характеристикам является полимерный сорбент *Tenax TA*. Наибольшая степень термодесорбции составила: для трихлорэтилена – 93 %, тетрахлорэтилена – 95 %.

В ходе валидации оценивались следующие параметры: линейность, диапазон измерений, прецизионность (точность, воспроизводимость), предел определения<sup>4</sup>. Установлено, что при соблюде-

нии всех регламентированных условий и проведении измерений в соответствии с разработанной методикой значения погрешности (и ее составляющих) измерений не превышают таковых, приведенных в табл. 4.

Предел обнаружения LOD для тетрахлорэтилена и трихлорэтилена составил  $C_{\min} = 0,0000038$  мг/дм<sup>3</sup> и  $C_{\min} = 0,0000083$  мг/дм<sup>3</sup> соответственно.

Предел количественного определения трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в пробах воздуха установлен как самая низкая концентрация в стандартном образце с приемлемым уровнем точности и достоверности, которая дает аналитический сигнал (хроматографический пик) высотой, равной 10-кратному базовому уровню шумовых помех.

Хроматограмма тетрахлорэтилена и трихлорэтилена с концентрацией на уровне предела количественного определения представлена на рис. 2.

Предел количественного определения LOQ для трихлорэтилена и тетрахлорэтилена стандартного образца установлен больше предела обнаружения > и составил для (трихлорэтилен  $C_{\lim} = 0,000013$  мг/м<sup>3</sup>, тетрахлорэтилен  $C_{\lim} = 0,0000028$  мг/м<sup>3</sup>).

Для апробации методики и оценки уровня содержания трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в пробах атмосферного воздуха специалистами выполнены исследования по отбору и анализу проб воздуха в месте размещения строительной площадки и химчистки. Результаты анализа проба воздуха в зоне размещения строительной площадки представлены в табл. 5.

Присутствие трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в воздухе зарегистрировано в 83 и 100 % проб соответственно. Превышений гигиенических нормативов в период наблюдения не обнаружено.

Таблица 3

Средние значения степени термодесорбции, мкг

| Сорбент    | Трихлорэтилен |                  | Степень термодесорбции, % | Тетрахлорэтилен |                  | Степень термодесорбции, % |
|------------|---------------|------------------|---------------------------|-----------------|------------------|---------------------------|
|            | введено       | найдено          |                           | введено         | найдено          |                           |
| CS III     | 0,0048        | 0,00402 ± 0,0007 | 83,75                     | 0,004           | 0,0025 ± 0,0004  | 62,5                      |
| TTA/CS III |               | 0,00400 ± 0,0002 | 83,3                      |                 | 0,0025 ± 0,00021 | 62,5                      |
| Tenax TA   |               | 0,00445 ± 0,003  | 93,0                      |                 | 0,0038 ± 0,00044 | 95,0                      |

Таблица 4

Диапазон измерений содержания трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в атмосферном воздухе, значения показателей точности, правильности и прецизионности измерений

| Диапазон, мг/м <sup>3</sup> | Точность ± δ, % | Повторяемость, σ <sub>r</sub> , % | Воспроизводимость, σ <sub>R</sub> , % | Правильность ± δ <sub>c</sub> , % |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Трихлорэтилен</i>        |                 |                                   |                                       |                                   |
| 0,0000146–0,000146          | 22,00           | 4,21                              | 5,70                                  | 19,00                             |
| <i>Тетрахлорэтилен</i>      |                 |                                   |                                       |                                   |
| 0,0000081–0,000081          | 14,30           | 3,40                              | 4,90                                  | 10,60                             |

<sup>4</sup> ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200029975> (дата обращения: 27.09.2020).

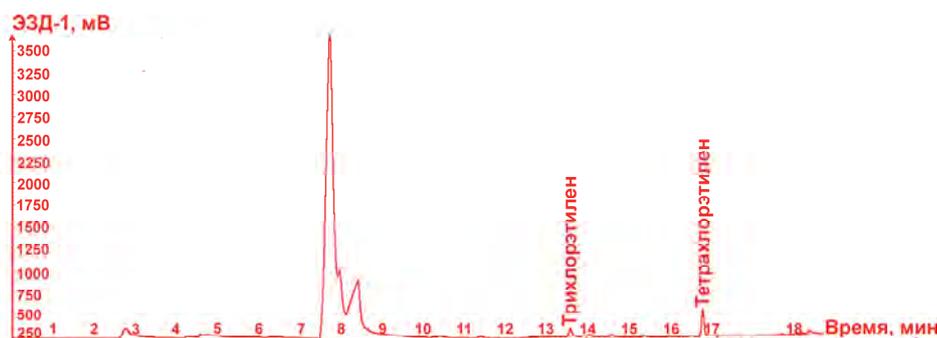


Рис. 2. Хроматограмма стандартного образца

Таблица 5

Результаты химического анализа образцов атмосферного воздуха на содержание трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в зоне размещения строительной площадки

| Определяемый компонент | ПДК <sub>м.р.</sub><br>мг/м <sup>3</sup> | мг/м <sup>3</sup>        |                         |                         |                         |                         |                       |
|------------------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                        |  | 13:30                    |                         | 16:00                   |                         | 19:00                   |                       |
| Трихлорэтилен          | 4  | НПО                      | НПО                     | НПО                     | 0,00005 ±<br>0,000009   | НПО                     | НПО                   |
| Тетрахлорэтилен        | 0,5                                      | 0,0000135 ±<br>0,0000014 | 0,000012 ±<br>0,0000013 | 0,000021 ±<br>0,0000022 | 0,000024 ±<br>0,0000025 | 0,000055 ±<br>0,0000058 | 0,000085 ±<br>0,00001 |

Таблица 6

Результаты анализа проб атмосферного воздуха на содержание трихлорэтилена и тетрахлорэтилена в зоне размещения химчистки

| № пробы | Атмосфера  |  |
|---------|--|--|
|         | Трихлорэтилен, ПДК <sub>м.р.</sub> = 4 мг/м <sup>3</sup> | Тетрахлорэтилен, ПДК <sub>м.р.</sub> 0,5 мг/м <sup>3</sup> |
| 1       | 0,00004 ± 0,00001  | 0,00007 ± 0,000018   |
| 2       | 0,00002 ± 0,000005                                       | 0,00024 ± 0,00006  |
| 3       | 0,00039 ± 0,000098                                       | 0,0001 ± 0,000025  |
| 4       | 0,00001 ± 0,0000025                                      | 0,00001 ± 0,0000025  |
| 5       | 0,00002 ± 0,000005                                       | 0,00004 ± 0,00001  |
| 6       | 0,00003 ± 0,0000075                                      | 0,00006 ± 0,000015   |
| 7       | 0,00038 ± 0,000095                                       | 0,00018 ± 0,000045   |
| 8       | 0,00013 ± 0,000033                                       | 0,00013 ± 0,000033   |
| 9       | 0,00005 ± 0,000013                                       | 0,00004 ± 0,00001  |
| 10      | 0,00021 ± 0,000053                                       | 0,00013 ± 0,000033   |

Результаты анализа проб атмосферного воздуха в зоне размещения химчистки представлены в табл. 6.

Анализ полученных результатов показал, что в 100 % отобранных проб воздуха зарегистрировано присутствие трихлорэтилена и тетрахлорэтилена. В период скрининговых наблюдений концентрации тетрахлорэтилена в атмосферном воздухе превышали нижний диапазон концентраций до трех раз.

**Выводы.** Разработана современная газохроматографическая методика количественного химического анализа потенциально опасных химических соединений (трихлорэтилен и тетрахлорэтилен) в атмосферном воздухе. Процедура подготовки проб к инструментальному измерению направлена на извлечение и концентрирование хлорорганических соединений из атмосферного воздуха на сорбент *Tenax TA* в сочетании с термодесорбцией.

Чувствительность методики определения трихлорэтилена от 0,000146 до 0,00146 мг/м<sup>3</sup> и тетрахлорэтилена от 0,000081 до 0,00081 мг/м<sup>3</sup>.

Апробация разработанной методики позволила обнаружить определяемые компоненты в воздухе строительной площадки и химчистки в диапазоне тетрахлорметилена от 0,00001 до 0,0009 мг/м<sup>3</sup>, трихлорметилена от 0,000011 до 0,00039 мг/м<sup>3</sup>.

Унифицированная высокочувствительная и селективная методика рекомендована для систематического контроля потенциально опасных летучих органических соединений (трихлорэтилен и тетрахлорэтилен) в атмосферном воздухе для обеспечения объективности и достоверности гигиенической оценки химической безопасности качества среды обитания и оценки риска здоровью населения.

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

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

### Список литературы

1. Аналитические вопросы лабораторной практики контроля пестицидов / Т.В. Юдина, Н.Е. Федорова, В.Н. Волкова, С.И. Волчек // Факторы риска и здоровье населения в регионах России: научные труды ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрсмана. – Липецк, 2004. – Т. 13. – С. 224–227.
2. Ракитский В.Н. Вопросы гармонизации методических подходов в токсикологии // Тезисы докладов второго съезда токсикологов России. – М., 2003. – С. 219–220.
3. Ракитский В.Н. Проблемы современной гигиены // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 4–7.
4. Рахманин Ю.А., Силицина О.О. Состояние и актуализация задач по совершенствованию научно-методических и нормативно-правовых основ в области экологии человека и гигиены окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 4–10.
5. Мальцева А.Г., Рахманин Ю.А. Физико-химические методы контроля веществ в гигиене окружающей среды. – СПб.: НПО «Профессионал», 2012. – 720 с.
6. Doherty R.E. A History of the Production and Use of Carbon Tetrachloride, Tetrachloroethylene, Trichloroethylene and 1,1,1-Trichloroethane in the United States: Part 2--Trichloroethylene and 1,1,1-Trichloroethane // Environmental Forensics. – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 83–93. DOI: 10.1006/enfo.2000.0011
7. Barton C. Tetrachloroethylene // Encyclopedia of Toxicology. – 2014. – № 12. – P. 498–502. DOI: 10.1016/b978-0-12-386454-3.00436-x
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18, № 2. – С. 52–90.
9. Уилки Ч., Саммерс Дж., Даниэлс Ч. Поливинилхлорид / под ред. Г.Е. Заикова. – СПб.: ЦОП Профессия, 2007. – 800 с.
10. Каримов Ф.К. Патохимия токсического действия хлорорганических и ароматических соединений // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 76–80.
11. Boyer A.S. Trichloroethylene Inhibits Development of Embryonic Heart Valve Precursors in Vitro // Toxicological Sciences. – 2000. – Vol. 53, № 1. – P. 109–117. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.109
12. Experimental Human Exposure to Trichloroethylene, Archives of Environmental Health / R.D. Stewart, H.C. Dodd, H.H. Gay, D.S. Erley // An International Journal. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 64–71. DOI: 10.1080/00039896.1970.10665543
13. Cardiogenic effects of trichloroethylene and trichloroacetic acid following exposure during heart specification of avian development / V.J. Drake, S.L. Koprowski, N. Hu, S.M. Smith, J. Lough // Toxicological Sciences. – 2006. – Vol. 94, № 1. – P. 153–162. DOI: 10.1093/toxsci/kfl083
14. Pezzoli G., Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease // Neurology. – 2013. – Vol. 80, № 22. – P. 2035–2041. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318294b3e8
15. Schlichting L.M., Wright P.F.A., Stacey N.H. Effects of tetrachloroethylene on hepatic and splenic lymphocytotoxic activities in rodents // Toxicol. Ind Health. – 1992. – Vol. 8, № 5. – P. 255–266. DOI: 10.1016/0887-2333(94)90240-2
16. Peers A.M. Method 5: Determination of trichloroethylene and tetrachloroethylene in air // IARC Sci. – 1985. – № 68. – P. 205–211.
17. Determination of Atmospheric Halocarbons by A Temperature-Programmed Gas Chromatographic Freezeout Concentration Method / R.A. Rasmussen, D.E. Harsch, P.H. Sweany, J.P. Krasnec, D.R. Cronn // Journal of the Air Pollution Control Association. – 1977. – Vol. 27, № 6. – P. 579–581. DOI: 10.1080/00022470.1977.10470461
18. Screening method for the determination of 28 volatile organic compounds in indoor and outdoor air at environmental concentrations using dual-column capillary gas chromatography with tandem electron-capture-flame ionization detection / J. Begerow, E. Jermann, T. Keles, T. Koch, L. Dunemann // J. Chromatogr A. – 1996. – Vol. 749, № 1–2. – P. 181–191.
19. Karellas N., Chen Q. Real-Time Air Monitoring of Trichloroethylene and Tetrachloroethylene Using Mobile TAGA Mass Spectrometry // Journal of Environmental Protection. – 2013. – Vol. 4, № 8A. – P. 99–105. DOI: 10.4236/jep.2013.48A1012
20. Капиллярные хроматографические колонки некруглого сечения / Б.А. Руденко, Б.К. Зуев, Ю.В. Никифоров, О.О. Найдя, Н.П. Шоромов // Журнал аналитической химии. – 2005. – Т. 60, № 7. – С. 729–733.

*Разработка методики определения потенциально опасных летучих органических соединений (трихлорэтилен и тетрахлорэтилен) в атмосферном воздухе / Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова, Н.А. Попова, О.А. Мальцева // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 113–120. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.13*

Research article

**WORKING OUT A PROCEDURE FOR DETERMINING POTENTIALLY HAZARDOUS VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS (TRICHLOROETHYLENE AND TETRACHLOROETHYLENE) IN AMBIENT AIR****T.S. Ulanova, T.V. Nurislamova, N.A. Popova, O.A. Mal'tseva**

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

The article dwells on results obtained via experimental research on working out a gas chromatography procedure for determining trichloroethylene and tetrachloroethylene in ambient air. Experiments were performed on substances which had low limits of detection with gas-liquid chromatography with electron capture detection (GLC/ECD) when examined substances were absorbed from ambient air on Tenax TA sorbent. Optimal gas chromatography parameters were established with a hardware-software complex based on «Crystal-5000» gas chromatographer and use of a column from IDBPX-VOL series, 60 m-0.32 mm-1.8  $\mu\text{m}$ , under the following temperatures: column, 50–230 °C; evaporator, 250 °C; detector, 250 °C.

The developed capillary gas chromatography procedure allows determining trichloroethylene in concentrations ranging from 0.000146 to 0.00146  $\text{mg}/\text{m}^3$ , and tetrachloroethylene, from 0.000081 to 0.00081  $\text{mg}/\text{m}^3$  with inaccuracy not exceeding 25.0 %. We performed metrological assessment of the procedure and it allowed determining quality of analysis results for trichloroethylene and tetrachloroethylene; they were as follows: precision, 21.97 % and 14.3 %; repeatability, 4.22 % and 3.38 %; reproducibility, 5.66 % and 4.9 %. Limit of detection (LOD) for trichloroethylene and tetrachloroethylene was  $C_{\text{min}} = 0.000038 \text{ mg}/\text{dm}^3$  and  $C_{\text{min}} = 0.0000083 \text{ mg}/\text{dm}^3$  accordingly. Limit of quantitative determination (LOQ) was  $C_{\text{lim}} = 0.000013 \text{ mg}/\text{m}^3$  for trichloroethylene, and  $C_{\text{lim}} = 0.0000028 \text{ mg}/\text{m}^3$  for tetrachloroethylene.

The developed procedure allowed detecting contents of the examined substances in ambient air near a construction site and a dry-cleaner's, trichloroethylene in a range from 0.00001  $\text{mg}/\text{m}^3$  to 0.0009  $\text{mg}/\text{m}^3$ , tetrachloroethylene, from 0.000011  $\text{mg}/\text{m}^3$  to 0.00039  $\text{mg}/\text{m}^3$ .

This unified high-sensitive and selective procedure is recommended for systemic control over potentially hazardous volatile organic compounds in ambient air as it allows providing objective and reliable hygienic assessment of chemical safety and quality of the environment and health risk assessment.

**Key words:** capillary gas chromatography, trichloroethylene, ECD, thermal sorption, LOD, LOQ, tetrachloroethylene, quantitative chemical analysis.

**References**

1. Yudina T.V., Fedorova N.E., Volkova V.N., Volchek S.I. Analiticheskie voprosy laboratornoi praktiki kontrolya pestitsidov [Analytical issues in laboratory practices applied to control pesticides]. *Fakty riska i zdorov'e naseleniya v regionakh Rossii: nauchnye Trudy FNTsG im. F.F. Erismana*. Lipetsk, 2004, vol. 13, pp. 224–227 (in Russian).
2. Rakitskii V.N. Voprosy garmonizatsii metodicheskikh podkhodov v toksikologii [Issues related to harmonizing methodological approaches in toxicology]. *Tezisy dokladov vtorogo s'ezda toksikologov Rossii*. Moscow, 2003, pp. 219–220 (in Russian).
3. Rakitskii V.N. Problems of contemporary hygiene. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 4, pp. 4–7 (in Russian).
4. Rakhmanin Yu. A., Sinitsyna O.O. Status and actualization of tasks to improve the scientific-methodological and regulatory frameworks in the field of human ecology and environmental hygiene. *Gigiena i sanitariya*, 2013, vol. 92, no. 5, pp. 4–10 (in Russian).
5. Malysheva A.G, Rakhmanin Yu.A. Fiziko-khimicheskie metody kontrolya veshchestv v gigiene okruzhayushchei sredy [Physical and chemical methods for control over substances in environmental hygiene]. Sankt-Peterburg, NPO «Professional» Publ., 2012, 720 p. (in Russian).

© Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Mal'tseva O.A., 2020

**Tatyana S. Ulanova** – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department for Chemical and Analytical Research Techniques (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9238-5598>).

**Tatyana V. Nurislamova** – Doctor of Biological Sciences, Deputy Head of the Department for Chemical and Analytical Research Techniques (e-mail: nurtat@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2344-3037>).

**Nina A. Popova** – Senior researcher at the Department for Chemical and Analytical Research Techniques (e-mail: malceva@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9730-9092>).

**Olga A. Mal'tseva** – Researcher at the Department for Chemical and Analytical Research Techniques (e-mail: malceva@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7664-3270>).

6. Doherty R.E. A History of the Production and Use of Carbon Tetrachloride, Tetrachloroethylene, Trichloroethylene and 1,1,1-Trichloroethane in the United States: Part 2--Trichloroethylene and 1,1,1-Trichloroethane. *Environmental Forensics*, 2000, vol. 1, no. 2, pp. 83–93. DOI: 10.1006/enfo.2000.0011
7. Barton C. Tetrachloroethylene. *Encyclopedia of Toxicology*, 2014, no. 12, pp. 498–502. DOI: 10.1016/b978-0-12-386454-3.00436-x
8. Davydov M.I., Aksel' E.M. Zabolevaemost' zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami Rossii i stran SNG v 2006 g. [Morbidity with malignant neoplasms in Russian and CIS countries in 2006]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*, 2007, vol. 18, no. 2, pp. 52–90 (in Russian).
9. Uilki Ch., Sammers Dzh., Daniels Ch. Polivinilkhlорid. In: G.E. Zaikova ed. Sankt-Peterburg, TsOP Professiya Publ., 2007, 800 p. (in Russian).
10. Karimov F.K. Pathochemistry of toxic effects of chlororganic and aromatic compounds. *Meditinskii vestnik Bashkortostana*, 2007, vol. 2, no. 6, pp. 76–80 (in Russian).
11. Boyer A.S. Trichloroethylene Inhibits Development of Embryonic Heart Valve Precursors in Vitro. *Toxicological Sciences*, 2000, vol. 53, no. 1, pp. 109–117. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.109
12. Stewart R.D., Dodd H.C., Gay H.H., Erley D.S. Experimental Human Exposure to Trichloroethylene, Archives of Environmental Health. *An International Journal*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 64–71. DOI: 10.1080/00039896.1970.10665543
13. Drake V.J., Koprowski S.L., Hu N., Smith. M., Lough J. Cardiogenic effects of trichloroethylene and trichloroacetic acid following exposure during heart specification of avian development. *Toxicological Sciences*, 2006, vol. 94, no. 1, pp. 153–162. DOI: 10.1093/toxsci/kfl083
14. Pezzoli G., Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2013, vol. 80, no. 22, pp. 2035–2041. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318294b3c8
15. Schlichting L.M., Wright P.F.A., Stacey N.H. Effects of tetrachloroethylene on hepatic and splenic lymphocytotoxic activities in rodents. *Toxicol Ind Health*, 1992, vol. 8, no. 5, pp. 255–266. DOI: 10.1016/0887-2333(94)90240-2
16. Peers A.M. Method 5: Determination of trichloroethylene and tetrachloroethylene in air. *IARC Sci*, 1985, no. 68, pp. 205–211.
17. Rasmussen R.A., Harsch D.E., Sweany P.H., Krasnec J.P., Cronn D.R. Determination of Atmospheric Halocarbons by A Temperature-Programmed Gas Chromatographic Freezeout Concentration Method. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 1977, vol. 27, no. 6, pp. 579–581. DOI: 10.1080/00022470.1977.10470461
18. Begerow J., Jermann E., Keles T., Koch T., Dunemann L. Screening method for the determination of 28 volatile organic compounds in indoor and outdoor air at environmental concentrations using dual-column capillary gas chromatography with tandem electron-capture-flame ionization detection. *J Chromatogr A*, 1996, vol. 749, no. 1–2, pp. 181–191.
19. Karellas N., Chen Q. Real-Time Air Monitoring of Trichloroethylene and Tetrachloroethylene Using Mobile TAGA Mass Spectrometry. *Journal of Environmental Protection*, 2013, vol. 4, no. 8A, pp. 99–105. DOI: 10.4236/jep.2013.48A1012
20. Rudenko B.A., Zuev B.K., Nikiforov Yu.V., Naida O.O., Shoromov N.P. Chromatographic capillary columns of non-round cross sections. *Zhurnal analiticheskoi khimii*, 2005, vol. 60, no. 7, pp. 729–733 (in Russian).

Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Mal'tseva O.A. Working out a procedure for determining potentially hazardous volatile organic compounds (trichloroethylene and tetrachloroethylene) in ambient air. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 113–120. DOI: 10.21668/health.risk2020.4.13.eng

Получена: 09.09.2020

Принята: 10.12.2020

Опубликована: 30.12.2020



Научная статья

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ЧУМЫ В ПРИКАСПИЙСКОМ ПЕСЧАНОМ ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

С.А. Бугоркова, С.Н. Ключева, О.М. Кудрявцева, В.П. Топорков, Т.Н. Щуковская, А.Л. Кравцов, **Н.И. Микшис**, М.А. Тарасов, С.А. Щербакова, В.В. Кутырев

Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Россия, 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46

*Для расширения возможности управления рисками, обусловленными как самой вакцинацией, так и риском развития эпидемиологических осложнений, проведен иммунологический мониторинг лиц, привитых по эпидемическим показаниям вакциной живой чумной сухой (ВЧЖ). Оценена информативность результатов иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы для обоснования реализации мероприятий по совершенствованию тактики применения ВЧЖ. Иммунологический мониторинг выполняли в период с 2016 по 2019 г. на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы с использованием стандартных методов оценки состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета.*

*Определены иммунологические параметры у 217 добровольцев, вакцинированных ВЧЖ, и 130 здоровых доноров (группа сравнения) до и через один и 12 месяцев после прививки. Предложен методический подход, базирующийся на совокупном анализе суммарного уровня выбранных для оценки предикторов иммунного ответа у привитых ВЧЖ добровольцев и представления их в баллах, что позволяет выявить лиц, реагирующих на антигены чумного микроба преимущественно по клеточному, гуморальному или смешанному типу.*

*По результатам иммунологического мониторинга доказана безопасность применения ВЧЖ, охарактеризована направленность иммунологической перестройки у привитых добровольцев. Определены границы колебаний индивидуальных показателей иммунного ответа на вакцину, выявлены лица как с нормальной, так и с измененной – сниженной или повышенной – иммунологической реактивностью на ВЧЖ. Учет данных иммунологического мониторинга дает возможность прогнозировать результат прививки по эпидемическим показаниям, выделять группы с нормальной, высокой и низкой иммунной реактивностью на антигены чумного микроба для определения среди них нуждающихся в индивидуальном подходе к вакцинации против чумы.*

**Ключевые слова:** профилактика чумы, вакцина чумная живая (ВЧЖ), иммунологический мониторинг, клеточный и гуморальный иммунитет, антигены чумного микроба, иммунная реактивность, эпидемиологические осложнения, управление риском здоровью.

© Бугоркова С.А., Ключева С.Н., Кудрявцева О.М., Топорков В.П., Щуковская Т.Н., Кравцов А.Л., **Микшис Н.И.**, Тарасов М.А., Щербакова С.А., Кутырев В.В., 2020

**Бугоркова Светлана Александровна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (927) 621-24-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-4845>).

**Ключева Светлана Николаевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: klyueva.cvetlana@mail.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5550-6063>).

**Кудрявцева Ольга Михайловна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (905) 369-71-99, 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-3394>).

**Топорков Владимир Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и прогнозирования (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (8452) 73-46-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-7415>).

**Щуковская Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-0894>).

**Кравцов Александр Леонидович** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-6578>).

**Микшис Наталья Ивановна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела иммунологии (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8969-785X>).

**Тарасов Михаил Алексеевич** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эпизоотологического мониторинга (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1980-6605>).

**Щербакова Светлана Анатольевна** – доктор биологических наук, заместитель директора по научной и экспериментальной работе (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 21-54-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4069>).

**Кутырев Владимир Викторович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: rusrapi@microbe.ru; тел.: 8 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>).

На территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы с определенной периодичностью отмечают массовое заражение чумой фоновых видов блох и грызунов [1]. В историческом аспекте, как правило, резкое обострение эпизоотической ситуации на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы сопровождали эпидемиологические осложнения [2]. Оперативное реагирование в 2014 г. при очередной волне эпизоотий на этой территории, заключающееся в своевременном проведении мероприятий по осуществлению специфической и неспецифической профилактики чумы, позволило сохранить эпидемиологическое благополучие [2, 3]. Наглядный пример удачного применения мероприятий по специфической профилактике чумы в современных условиях – прерывание череды эпидемических осложнений на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага инфекции в период 2014–2016 гг. [4, 5].

Вакцинация против чумы входит в комплекс мер по обеспечению профилактики этой инфекции в ее природных очагах. При этом объем мероприятий по специфической профилактике чумы может различаться в каждом конкретном природном очаге. Это зависит от выраженности эпизоотической активности природного очага, особенностей эпидемических проявлений, общей плотности проживания там населения, вида хозяйственной деятельности на энзоотичной территории, определяющей частоту контакта людей с инфицированными объектами, природно-климатических условий и уровня социально-экономического развития региона, доступности лабораторной и медицинской базы.

Для специфической профилактики чумы в России применяют вакцину чумную живую сухую (ВЧЖ) – лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма чумного микроба *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ (производства ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора). Однократная кожная прививка ВЧЖ обуславливает формирование напряженного иммунитета продолжительностью до года и предусматривает необходимость ежегодной ревакцинации людей на территориях риска в условиях сохранения эпизоотической активности среди носителей чумы.

Стратегия специфической профилактики чумы определена Национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям<sup>1</sup> и подразумевает вакцинацию лиц, проживающих на энзоотичной по чуме территории, в период обострения эпизоотической активности и персонала специализированных учреждений, работающих с живыми культурами возбудителя чумы. Тактика мероприятий по специфической профилактике граждан, временно или постоянно находящихся на территории природного очага чумы, при осложнении эпизо-

отической (эпизоотия чумы среди грызунов) и / или эпидемической обстановки (выявление больных домашних животных или людей, риск завоза инфекции) предусматривает вакцинацию всего населения ограниченной территории, начиная с двухлетнего возраста, или выборочно угрожаемого контингента (животноводы, агрономы, фермеры, геологи, охотники, заготовители). Сплошной охват вакцинацией населения целых районов – достаточно затратное мероприятие, а на фоне негативного отношения граждан к вакцинам подразумевает необходимость проведения масштабных санитарно-просветительных работ. В этих условиях мотивация необходимости вакцинации, обоснованная конкретными данными по оценке состояния иммунореактивности в отношении чумного микроба каждого лица, планирующего прививку, значимо бы облегчила задачу.

Основной целью процесса управления рисками в вакцинологии является обеспечение применения вакцины при максимально возможном превышении пользы (эффективности) над рисками [6, 7].

Иммунологический мониторинг лиц, привитых ВЧЖ по эпидемическим показаниям, расширяет возможность управления рисками, обусловленными как самой вакцинацией, так и риском развития осложнения эпизоотической ситуации. В условиях вакцинации без учета гетерогенности прививаемого контингента (единая доза и схема иммунизации), исключающих применение методологии управления потенциальными рисками вакцинопрофилактики, снижается эффективность управления эпидемическим процессом [8]. Поэтому ключевым моментом в оптимизации мероприятий по специфической профилактике чумы является формирование методического подхода к комплексной оценке результатов иммунологического, эпизоотологического и эпидемиологического наблюдения в природном очаге чумы для определения территории и времени риска, а также обоснования направленности и объема профилактических мероприятий в отношении контингента риска.

**Цель исследования** – оценить информативность результатов иммунологического мониторинга лиц, вакцинированных против чумы, для обоснования реализации мероприятий по совершенствованию тактики применения ВЧЖ.

**Материалы и методы.** Наблюдение за 347 добровольцами проведено на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы в период с 2016 по 2019 г. В исследовании приняли участие жители Черноземельского района Республики Калмыкия и сотрудники двух противочумных учреждений (г. Элиста и г. Астрахань). Исследование проведено в соответствии с программой и протоколом, одобренным комитетом по биоэтике Саратовского государственного медицинского университета

<sup>1</sup> Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/499086215> (дата обращения: 10.02.2020).

им. В.И. Разумовского. Все добровольцы подтвердили желание участвовать в исследовании письменным информированным согласием.

Добровольцев (217 человек) накожно вакцинировали ВЧЖ (ЛСР-005759/08), производимой в ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (Россия). В работе были использованы следующие серии препарата: 1–15; 2–16; 3–15; 5–14.

Оценку иммунологической эффективности и безопасности применения ВЧЖ добровольцам, вакцинированным впервые (группа 1), иммунизированным второй и третий год подряд (группа 2), привитым многократно сотрудникам противочумных учреждений, расположенных на территории Прикаспийского природного очага чумы (группа 3), и наблюдение за 130 здоровыми донорами – жителями Республики Калмыкия (группа сравнения) выполняли до прививки и через один и 12 месяцев после. Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Для характеристики риска развития неблагоприятного события, связанного с прививкой, анализировали первичную медицинскую документацию (форма 025/у) и анкеты-опросники, заполняемые добровольцами при повторном визите (через месяц после прививки). Безопасность применения ВЧЖ оценивали по результатам анализа косвенных иммунологических тестов, направленных на определение:

– содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови вакцинированных методом ПЭГ-преципитации;

– концентрации иммуноглобулина Е (IgE) в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови – IgE общий – ИФА-БЕСТ по ТУ 9398-048-23548172-2006;

– маркера апоптоза CD95+ (APO-1) – клеточного рецептора Fas лиганда методом проточной цитофлуориметрии в соответствии с инструкцией производителя (Beckman Coulter Inc., USA) [9].

Эти параметры учитывали до вакцинации и через месяц после прививки. Оценивали изменение иммунорегуляторного индекса (ИРИ), определяемого как отношение показателя количества клеток с фенотипом CD4 к клеткам с фенотипом CD8 (CD4/CD8) до и через 12 месяцев после вакцинации ВЧЖ.

Методом ИФА, применяя коммерческие наборы ELISA (Vector-Best, Cytokine, Россия) и тест-систему «ELISA-AT-F1 YERSINIA PESTIS» (ФКУЗ РосНИПЧИ

«Микроб», Россия) в соответствии с инструкциями производителей, оценивали иммунологическую эффективность прививки ВЧЖ по изменению показателей индуцированной конканавалином А (Sigma) продукции Th-1 (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) и Th-2 (IL-4) ассоциированных цитокинов, уровня специфических антител к капсульному антигену чумного микроба (F1). Для анализа использовали показатели, полученные до и через один, 12 месяцев после прививки ВЧЖ.

Результаты исследования обрабатывали методами непараметрической статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 RU, MS Office Excel 2007. Методология математического анализа результатов иммунологического мониторинга добровольцев включала оценку достоверности полученных лабораторных показателей с вычислением межгрупповых ассоциаций с помощью *U*-test Манна – Уитни, а для сравнения внутри группы – *T*-test Вилкоксона [10]. Достоверность различий между показателями считали значимой при  $p < 0,05$ . Для анализа взаимосвязи между основными показателями клеточного и гуморального звена иммунитета и определения уровня значимости ключевых показателей проведен многомерный разведочный анализ в программе StatSoft-Statistica.ru. Определены предикторы эффективности иммунологической перестройки при вакцинации против чумы [11].

**Результаты и их обсуждение.** При анализе карт профилактических прививок вакцинированных ВЧЖ добровольцев и анкет-опросников не зарегистрировано ни одного случая обращения в медицинские организации по поводу развития общих или местных реакций на прививку. Не было и случаев жалоб на изменение самочувствия, а частота развития покраснения в месте введения вакцины по данным опроса привитых добровольцев не превышала 5–7 %.

Результаты оценки косвенных иммунологических показателей безопасности ВЧЖ представлены в табл. 2.

Совокупный анализ этих показателей не выявил значимого накопления ЦИК и статистически достоверного увеличения доли клеток, несущих маркер активации раннего апоптоза CD95+. Значения этих показателей находились в диапазоне, установленном для условно здоровых доноров и достоверно не отличались от данных, полученных для группы сравнения, представленной добровольцами, ранее не прививавшимися ВЧЖ.

Выявленное некоторое увеличение уровня IgE в крови отдельных добровольцев не выходило за пределы референсных значений для условно здоровых

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования

| Параметр                                      | Группа 1,<br><i>n</i> = 20 | Группа 2,<br><i>n</i> = 94 | Группа 3,<br><i>n</i> = 103 | Группа сравнения,<br><i>n</i> = 130 |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Возраст, лет<br><i>Me</i> ( <i>Q</i> 25–75 %) | 38 (30–44)                 | 39 (32–48)                 | 43 (38–53,5)                | 33 (31–36)                          |
| Мужчины, абс. (%)                             | 11 (55)                    | 32 (34)                    | 54 (52)                     | 44 (33,8)                           |
| Женщины, абс. (%)                             | 9 (45)                     | 62 (66)                    | 49 (48)                     | 86 (66,2)                           |

Таблица 2

## Характеристика показателей безопасности применения ВЧЖ, Me (Q 25–75 %)

| Период наблюдения   | Группа               |                      |                      |                        | $p < 0,05$ * | $p < 0,05$ ** |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|--------------|---------------|
|   | 1,<br>$n = 20$       | 2,<br>$n = 62$       | 3,<br>$n = 59$       | Сравнения,<br>$n = 30$ |              |               |
| <i>IgE (показатель для условно здорового донора 20–100 МЕ/ml)</i> |                      |                      |                      |                        |              |               |
| До прививки   | 5,2<br>(1,4–65,4)    | 35,6<br>(16,7–123,1) | 18,3<br>(3,8–75,8)   | 14,7<br>(5,6–32,9)     | 1; 2         | 1; 2          |
| Через месяц   | 11,0<br>(6,1–27,1)   | 49,0<br>(14,8–143,7) | 12,8<br>(2,9–58,4)   |                        | 2            | 1; 2<br>2; 3  |
| <i>CD95 (показатель для условно здорового донора 0–7 %)</i>       |                      |                      |                      |                        |              |               |
| До прививки   | 3,6<br>(3,05–3,85)   | 3,2<br>(2,95–3,35)   | 6,0<br>(4,98–6,4)    | 4,4<br>(3,99–4,55)     | 3            | 1; 3<br>2; 3  |
| Через месяц   | 3,7<br>(2,95–3,75)   | 4,0<br>(3,89–4,32)   | 6,0<br>(5,48–6,21)   |                        | 3            | 1; 3          |
| <i>ЦИК (показатель для условно здорового донора 90–95 %)</i>      |                      |                      |                      |                        |              |               |
| До прививки   | 71,2<br>(68,4; 93,9) | 84,5<br>(42,8; 92,1) | 90,4<br>(65,4; 87,4) | 76,9<br>(54,2; 82,1)   | –            | –             |
| Через месяц   | 81,2<br>(45,8; 91,7) | 86,9<br>(56,4; 90,5) | 89,7<br>(49,8; 97,2) |                        | –            | –             |
| <i>ИРИ</i>  |                      |                      |                      |                        |              |               |
| До прививки   | 1,7<br>(1,4–2,2)     | 1,6<br>(1,2–1,9)     | 1,4<br>(1,2–1,9)     | 1,7<br>(1,4–2,2)       | –            | –             |
| Через месяц   | 2,7<br>(2,3–3,2)***  | 1,2<br>(1,0–1,5)     | 1,6<br>(1,3–2,2)     |                        | 1; 2         | 1; 2<br>1; 3  |

## Примечание:

\* – достоверность различий по отношению к группе сравнения;

\*\* – достоверность различий между группами 1; 2; 3;

\*\*\* – достоверность различий по отношению к периоду «до прививки».

доноров и не коррелировало с повышением уровня IL-4. Случаи повышенного уровня IgE у лиц, планируемых на вакцинацию или после прививки, были зарегистрированы и при проведении аналогичных исследований на территории Горно-Алтайского природного очага чумы, но уровень такого повышения также не выходил за пределы референсных значений показателя для условно здоровых доноров [12].

В пользу безопасности применения ВЧЖ свидетельствовали и данные об отсутствии после вакцинации увеличения доли лиц со снижением ИРИ через 12 месяцев после очередной вакцинации по отношению к исходному уровню этого показателя у добровольцев до начала вакцинальной кампании.

В рамках иммунологического мониторинга охарактеризована направленность иммунологической перестройки у привитых добровольцев на протяжении 12 месяцев наблюдения за ними и определены границы колебаний индивидуальных показателей иммунного ответа на ВЧЖ в зависимости от пола, возраста, кратности предыдущих вакцинаций и HLA-гаплотипа вакцинированных лиц [13].

При характеристике в динамике индуцированной продукции Th1 (INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) и Th2 (IL-4) ассоциированных цитокинов установлена значительная активация Th1-клеток по повышению продукции ассоциированных с ними цитокинов на протяжении всего периода наблюдения [13]. В качестве индуктора применен стандартный коммерческий Т-клеточный митоген конканавалин А, являющийся лигандом TLR2 [14]. Высокая концентрация INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$

была зарегистрирована у всех привитых ВЧЖ добровольцев на уровне, достоверно превышающем ( $p < 0,05$ ) данный показатель у участников исследования из группы сравнения. Причем в большинстве случаев отмечено сохранение этой тенденции, особенно для INF- $\gamma$ , до 12 месяцев наблюдения. Оценка индекса стимуляции (ИС), определяемого как отношение индуцированной продукции цитокина к спонтанной, для INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  выявила тенденцию к повышению этого показателя в ответ на вакцинацию ВЧЖ. Интересно, что среди добровольцев из группы 2 значение ИС через 12 месяцев после вакцинации не только не уменьшалось, но и существенно нарастало. В отношении индуцированной продукции IL-4 выявлена тенденция к снижению концентрации этого цитокина вплоть до 12-го месяца, некоторое повышение концентрации IL-4 регистрировали через месяц в группе 3. В то же время ИС для IL-4 во всех группах несколько повышался, но только в группе 3 повышение сохранялось до 12-го месяца. Стоит отметить, что аналогичная тенденция в реакции INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-4 была зарегистрирована у впервые вакцинированных добровольцев из Горно-Алтайского высокогорного и Тувинского горного природных очагов чумы [12, 15].

Оценка специфического антигенного ответа по отношению к капсальному антигену (F1) чумного микроба выявила постепенное нарастание титра специфических антител у всех привитых добровольцев. Но если в группе 1 число лиц с титром специфических антител на уровне диагностического (1: 80) достигало 60 % лишь к 12-му месяцу после прививки

ВЧЖ, то в группах 2 и 3 специфические антитела на уровне диагностического титра и выше регистрировали в 57,5 и 78 % соответственно уже через месяц после прививки. По результатам статистического анализа ( $\chi^2$  – критерий Пирсона) показателей продукции специфических антител к F1 чумного микроба выявлено влияние числа предыдущих вакцинаций на уровень детектируемых антител ( $\chi^2_{1,2} = 16,79; p < 0,05$  и  $\chi^2_{1,3} = 45,97; p < 0,001$  и  $\chi^2_{2,3} = 10,92; p < 0,05$ ), но спустя 12 месяцев между группами 1 и 2 эти отличия нивелировались ( $\chi^2_{1,2} = 5,25; p > 0,05$ ) и сохранялись только по сравнению с группой 3 ( $\chi^2_{1,3} = 14,5; p < 0,05$  и  $\chi^2_{2,3} = 7,04; p < 0,05$  через 6 месяцев;  $\chi^2_{1,3} = 9,54; p < 0,05$  и  $\chi^2_{2,3} = 3,13; p > 0,05$  – через 12 месяцев). Однако доля лиц с положительной сероконверсией среди вакцинированных против чумы не достигла 100 %, а по литературным данным наличие специфических антител не всегда коррелирует с защитой организма от чумной инфекции [16]. В формировании противочумного иммунитета ведущая роль принадлежит клеточным факторам иммунитета, поэтому серологическая оценка иммунологической эффективности в полной мере не отражает истинный уровень иммунобиологической перестройки организма в ответ на введение ВЧЖ [17]. Оценка цитокинов в культурах клеток цельной крови наиболее адекватно отражает ситуацию *in vivo* и позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о соотношении процессов активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов [18].

Экспериментально на моделях бубонной и легочной форм чумы доказано, что наличие высоких титров антител к антигенам *Y. pestis* на фоне низкой активности синтеза цитокинов IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17 у биомодельных животных (инбредные мыши, человекообразные и нечеловекообразные приматы) не защищает их от гибели при чумной инфекции [19].

Об активации клеточного иммунитета судили, опираясь на результаты анализа данных, представленных в табл. 3.

При оценке эффективности вакцинации против чумы остается не решенным вопрос об инструментальной слежения за состоянием популяционного иммунитета, не ясно, каков уровень специфических антител, обеспечивающих защиту от заболевания. Поэтому для определения объема мероприятий по специфической профилактике чумы на очередной эпидемиологический сезон предлагается проводить оценку результатов иммунологической эффективности ВЧЖ по данным предыдущего сезона, но с учетом прогнозируемой и текущей эпизоотологической ситуации в природном очаге и / или риска развития эпидемиологических осложнений. На основании этих данных следует осуществлять дальнейшее планирование мероприятий по специфической профилактике чумы в конкретном природном очаге инфекции с учетом индивидуальных показателей иммунореактивности лиц, которым планируется проведение вакцинации.

Этот этап работы был выполнен с применением созданной базы данных «Показатели иммуно-

Таблица 3

Характеристика индуцированной продукции цитокинов у добровольцев, привитых ВЧЖ, *Me* (Q 25–75 %)

| Период наблюдения   | Группа                     |                            |                            | Сравнения, n = 30       | p < 0,05 * | p < 0,05 **  |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|------------|--------------|
|   | 1, n = 20                  | 2, n = 62                  | 3, n = 59                  |                         |            |              |
| <i>IFN-<math>\gamma</math> (показатель для условно здорового донора 165–7450 пг/мл)</i> |                            |                            |                            |                         |            |              |
| До прививки   | 85,5<br>(12,8; 214,2)      | 7,4<br>(3,3; 11,8)         | 121,7<br>(58,1; 169,5)     | 112,0<br>(101,4; 122,2) | 2          | 1; 2<br>2; 3 |
| 1 мес.  | 159,2<br>(14,6; 457,6)     | 10,4<br>(4,5; 17,1)        | 313,6<br>(143,0; 467,3)*** |                         | 2; 3       | 1; 2<br>2; 3 |
| 12 мес.   | 245,9<br>(194,6; 281,7)*** | 235,7<br>(135,6; 325,7)*** | 250,0<br>(137,2; 329,5)*** |                         | 1; 2; 3    | –            |
| <i>TNF-<math>\alpha</math> (показатель для условно здорового донора 391–2700 пг/мл)</i> |                            |                            |                            |                         |            |              |
| До прививки   | 26,5<br>(21,7; 41,7)       | 18,9<br>(14,6; 22,0)       | 29,0<br>(26,6; 39,4)       | 63,7<br>(60,8; 104,1)   | 1; 2; 3    | –            |
| 1 мес.  | 67,3<br>(5,7; 102,2)       | 3,1<br>(1,8; 5,0)          | 69,5<br>(35,4; 147,4)      |                         | 2          | 1; 2<br>2; 3 |
| 12 мес.   | 32,9<br>(20,4; 49,7)       | 64,9<br>(33,5; 109,9)      | 33,5<br>(19,5; 58,9)       |                         | 1; 3       | 1; 2<br>2; 3 |
| <i>IL-4 (показатель для условно здорового донора 0–24 пг/мл)</i>                        |                            |                            |                            |                         |            |              |
| До прививки   | 2,1<br>(1,3; 3,8)          | 6,0<br>(4,4; 8,1)          | 3,6<br>(0,6; 2,7)          | 1,8<br>(1,2; 2,2)       | 2          | 1; 2         |
| 1 мес.  | 3,0<br>(2,3; 6,8)          | 2,9<br>(0,9; 8,8)          | 5,3<br>(0,5; 4,3)          |                         | 1; 2; 3    | –            |
| 12 мес.   | 0,4<br>(0,2; 0,8)          | 0,8<br>(0,4; 1,4)***       | 0,6<br>(0,3; 1,3)***       |                         | 1          | –            |

Примечание:

\* – достоверность различий по отношению к группе сравнения;

\*\* – достоверность различий между группами 1; 2; 3;

\*\*\* – достоверность различий по отношению к периоду «до прививки».

логического мониторинга за вакцинированными против чумы лицами» (RU 2019620831).

Согласно разработанному методическому подходу, реакцию на прививку ВЧЖ добровольцев следует представлять в балльной системе (от одного до 4 баллов), где один балл – отсутствие формирования иммунного ответа на прививку; 2 балла – формирование преимущественно гуморального ответа, при наличии специфических антител к капсульному антигену F1 чумного микроба (1:80 и выше для впервые вакцинированных и 1:160 и выше для ревакцинированных лиц) и отсутствие реакции со стороны предикторов клеточного ответа (индуцированная продукция Th1-ассоциированных цитокинов на уровне показателя до вакцинации / ревакцинации); 3 балла – формирование смешанного варианта ответа, когда в течение периода наблюдения при росте титра специфических антител к F1 (выше диагностического уровня используемой тест-системы) отмечается положительная динамика активации показателей клеточного звена иммунитета (уровень индуцированной продукции Th1-ассоциированных цитокинов через год не менее чем в 2 раза превышает показатель до прививки); 4 балла – формирование иммунного ответа преимущественно по клеточному типу (независимо от наличия специфических антител к F1 уровень маркерных цитокинов через год после прививки превышает значение показателя до вакцинации / ревакцинации в пять раз и более). К моменту начала очередной вакцинальной кампании для каждого лица, планируемого на прививку против чумы, на основании оценки результатов иммунологического мониторинга в предыдущем сезоне появляется возможность определить преимущественный тип иммунного ответа на ВЧЖ и, следовательно, прогнозировать эффективность защиты от чумы, а также судить о необходимости (объеме мероприятий) и оптимальном сроке проведения очередной вакцинации против этой инфекции.

По результатам балльной оценки иммунореактивности среди добровольцев, привитых ВЧЖ, были определены группы лиц, реагирующие на антигены чумного микроба преимущественно по клеточному, гуморальному или смешанному типу (табл. 4).

Согласно полученным данным, в группе 3 значительно выше была доля лиц, отвечающих преимущественно по клеточному или смешанному типу. Учитывая ведущую роль именно клеточного иммунитета в защите от чумы, эффективность специфической профилактики в этой группе была выше [17, 20].

Т а б л и ц а 4

Количество лиц, реагирующих на ВЧЖ, абс. (%)

| Балльная оценка | Тип иммунного ответа | Группа 1, n = 20 | Группа 2, n = 76 | Группа 3, n = 100 |
|-----------------|----------------------|------------------|------------------|-------------------|
| 1               | Нет ответа           | 6 (30)           | 7 (9)            | 6 (6)             |
| 2               | Гуморальный          | 6 (30)           | 14 (18)          | 10 (10)           |
| 3               | Смешанный            | 5 (25)           | 30 (40)          | 51 (51)           |
| 4               | Клеточный            | 3 (15)           | 25 (33)          | 33 (33)           |

Одним из базовых рисков упреждающего воздействия массовой вакцинации против чумы является характеристика популяционного иммунитета. При этом не стоит забывать, что эндогенные риски формирования популяционного иммунитета во многом обусловлены особенностями иммунореактивности каждого прививаемого лица [6].

По результатам нашей оценки среди привитых ВЧЖ добровольцев были выявлены лица как с нормальной, так и с измененной (сниженной или повышенной) иммунологической реактивностью на ВЧЖ (показатели этих добровольцев не укладывались в предложенный диапазон балльной оценки). В отношении респондентов с нормальной иммунной реактивностью к чумному микробу оптимально удобной и экономически оправданной является стандартная схема применения ВЧЖ по эпидемическим показателям – за месяц до планируемой работы в природном очаге чумы при прогнозируемом росте эпизоотической активности. В отношении лиц со сниженной иммунной реактивностью необходима разработка комплекса мероприятий, направленных на повышение иммунологической компетентности и составление индивидуального графика вакцинации таким образом, чтобы на момент пика эпизоотической активности в очаге срок, прошедший после прививки, был не менее одного и не более шести месяцев. На примере внедрения программы «Вакцинопротекции» в отношении ряда вакциноуправляемых инфекций Национального календаря профилактических прививок за счет применения различных схем иммуномодуляции специфического ответа наглядно показана возможность повышения эффективности популяционного иммунитета [21]. В то же время в отношении лиц с повышенной иммунной реактивностью допустим выбор индивидуального подхода к ревакцинации с учетом существующих рисков и реальной возможности ухудшения эпидемиологической обстановки.

Таким образом, опираясь на анализ результатов иммунологического мониторинга, была доказана безопасность применения ВЧЖ и возможность прогнозирования результата прививки по эпидемическим показателям с учетом выделения групп с нормальной, высокой и низкой иммунной реактивностью на антигены чумного микроба для определения среди них лиц, нуждающихся в индивидуальном подходе к вакцинации против чумы, тем самым минимизировав риски, связанные с избыточным или недостаточным применением мероприятий по специфической профилактике чумы в природных очагах инфекции.

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

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

**Благодарности.** Выражаем благодарность руководству и сотрудникам территориального Управления Роспотребнадзора по Республике Калмыкия, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Калмыкия, ФКУЗ «Элистинская противочумная станция» Роспотребнадзора, ФКУЗ «Астраханская противочумная станция» Роспотребнадзора за помощь в организации сбора клинического материала.

## Список литературы

1. Условия активизации эпизоотий чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге в 2014 г. / А.Н. Матросов, В.К. Синцов, В.С. Манджиева, С.М. Голосовский, Т.С. Ким, В.А. Лещук, А.А. Кузнецов, А.М. Поршаков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – № 4. – С. 30–35.
2. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2008–2017 гг. и прогноз на 2018 г. / Н.В. Попов, А.А. Кузнецов, А.Н. Матросов, В.М. Корзун, Д.Б. Вержущкий, С.А. Вершинин, С.А. Косилко, Т.М. Иннокентьева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 1. – С. 50–55.
3. Неспецифическая профилактика чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге / А.Н. Матросов, А.А. Лопатин, Н.В. Попов, А.М. Поршаков, А.А. Кузнецов, С.М. Голосовский, В.К. Синцов, В.С. Манджиева, Д.Н. Санджиев // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – Т. 262, № 1. – С. 30–32.
4. Научно-методическое обеспечение мероприятий по проведению иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов инфекции / С.А. Бугоркова, Т.Н. Щуковская, Н.И. Микшис, С.А. Щербакова, О.М. Кудрявцева, Е.В. Куклев, В.И. Дубровина, А.К. Носков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 2. – С. 6–13.
5. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. / А.Ю. Попова, В.В. Кутырев, С.В. Балахонов, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, Н.Д. Пакскина, Л.В. Щучинов, Н.В. Попов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. – № 4. – С. 5–10.
6. Фельдблом И.В. Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 25–30.
7. Мовсесянц А.А. Безопасность иммунизации: риски, связанные с вакциной // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2009. – Т. 33–34, № 1–2. – С. 33–36.
8. Bridges J.F. Lean systems approaches to health technology assessment: a patient-focused alternative to cost-effectiveness analysis // *Pharmacoeconomics*. – 2006. – Vol. 24, № 2. – P. 101–109. DOI: 10.2165/00019053-200624002-00011
9. Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 334 с.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 70 с.
12. Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге / К.М. Корытов, В.В. Войткова, В.И. Дубровина, А.Б. Пятидесятникова, А.К. Носков, Э.А. Глушков, И.С. Акимова, Н.В. Ондар [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 31–37.
13. Комплексное иммунологическое исследование вакцинированных живой чумной вакциной лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Республике Калмыкия / С.А. Бугоркова, Т.Н. Щуковская, Н.И. Микшис, С.Н. Ключева, О.М. Кудрявцева, А.Л. Кравцов, А.Ю. Гончарова, В.А. Кожевников [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 38–50.
14. Sodhi A., Tarang S., Kesharwani V. Concanavalin A induced expression of Toll-like receptors in murine peritoneal macrophages in vitro // *Int Immunopharmacol*. – 2007. – Vol. 7, № 4. – P. 454–463. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.11.014
15. Оценка иммунологической эффективности вакцинации населения против чумы в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге / К.М. Корытов, В.В. Войткова, В.И. Дубровина, А.К. Носков, А.И. Мищенко, Е.П. Михайлов, С.В. Балахонов, Л.В. Щучинов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 87–97.
16. Зависимость между уровнем сероперестройки вакцинированных животных и напряженностью иммунитета к экспериментальной чуме / А.А. Бывалов, М.Ю. Дубровин, Г.Д. Елагин, Д.В. Печенкин, В.П. Бондарев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 7. – С. 48–51.
17. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection // *Infection and Immunity*. – 2007. – Vol. 75, № 2. – P. 878–885. DOI: 10.1128/IAI.01529-06
18. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77–79.
19. Cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection / M.A. Parent, K.N. Berggren, L.W. Kummer, L.B. Wilhelm, F.M. Szaba, I.K. Mullarky, S.T. Smiley // *Infect. Immun*. – 2005. – Vol. 73, № 11. – P. 7304–7310. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7304-7310.2005
20. Induction of pulmonary mucosal immune responses with a protein vaccine targeted to the DEC-205/CD205 receptor / Y. Do, A.M. Didierlaurent, S. Ryu, H. Koh, C.G. Park, S. Park, D.S. Perlin, B.S. Powell, R.M. Steinman // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 45. – P. 6359–6367. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.051
21. Программа «Вакцинопротекция» как один из способов повышения эффективности специфической профилактики дифтерии и кори у детей / И.И. Львова, И.В. Фельдблом, И.П. Кориюкина, И.Б. Яковлев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2002. – № 4. – С. 65–68.

*Иммунологический мониторинг вакцинированных против чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге для оценки и управления рисками здоровью населения / С.А. Бугоркова, С.Н. Ключева, О.М. Кудрявцева, В.П. Топорков, Т.Н. Щуковская, А.Л. Кравцов, [И.И. Микшис], М.А. Тарасов, С.А. Щербакова, В.В. Кутырев // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 121–129. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14*

Research article

## IMMUNOLOGIC MONITORING OVER PEOPLE VACCINATED AGAINST PLAGUE IN CASPIAN SAND NATURAL FOCUS IN ORDER TO ASSESS AND MANAGE HEALTH RISKS

**S.A. Bugorkova, S.N. Klyueva, O.M. Kudryavtseva, V.P. Toporkov, T.N. Shchukovskaya, A.L. Kravtsov, N.I. Mikshis, M.A. Tarasov, S.A. Shcherbakova, V.V. Kutyrev**

«Microbe» Russian Scientific Research Anti-Plague Institute, 46 Universitetskaya Str., Saratov, 410005, Russian Federation

*To provide better opportunities for managing both risks caused by vaccination and risks of epidemiological complications, immunologic monitoring over people vaccinated with live dried plague vaccine (LPV) due to epidemiologic indications was performed.*

*Our research goal was to assess whether immunologic monitoring over people vaccinated against plague yielded informative results; it was done to substantiate activities aimed at improving procedures for LPV application. Immunologic monitoring was performed from 2016 to 2019 in the Caspian sand natural plague focus according to conventional procedures for assessing humoral and cellular components in immunity.*

*We determined immunologic parameters in 217 volunteers vaccinated with LPV and 130 healthy donors (the reference group) prior to and 1 and 12 months after vaccination. We suggested a methodical approach based on aggregated analysis of the summated immune response predictors chosen for estimation in volunteers vaccinated with LPV and giving score values to them; it allows revealing people who react to plague microbe antigens predominantly as per cellular, humoral, or mixed type.*

*Immunologic monitoring results proved that it was safe to apply LPV; they allowed characterizing trends occurring in immunological restructuring in vaccinated volunteers, determining limits of fluctuation in individual parameters of an immune response to the vaccine, and revealing people with both normal and changed (reduced or increased) immunologic reactivity to LPV. If monitoring data are taken into account, it provides an opportunity to predict vaccination results as per epidemiological parameters, to reveal groups with normal, high, or low immune reactivity to plague microbe antigens in order to determine people in them who need an individual approach when it comes down to anti-plague vaccination.*

**Key words:** *plague prevention, live plague vaccine (LPV), immunologic monitoring, cellular and humoral immunity, plague microbe antigens, immune reactivity, epidemiologic complications, health risk management.*

### References

1. Matrosov A.N., Sintsov V.K., Mandzhieva V.S., Golosovskii S.M., Kim T.S., Leshchuk V.A., Kuznetsov A.A., Porshakov A.M. [et al.]. Factors that predetermined activation of plague epizootics in the pre-Caspian sandy natural focus in 2014. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2015, no. 4, pp. 30–35 (in Russian).

© Bugorkova S.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Toporkov V.P., Shchukovskaya T.N., Kravtsov A.L., Mikshis N.I., Tarasov M.A., Shcherbakova S.A., Kutyrev V.V., 2020

**Svetlana A. Bugorkova** – Doctor of Medical Sciences, Chief researcher at the Immunology Department (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (927) 621-24-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-4845>).

**Svetlana N. Klyueva** – Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Immunology Department (e-mail: klyueva.cvetlana@mail.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5550-6063>).

**Ol'ga M. Kudryavtseva** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Immunology Department (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (905) 369-71-99, +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9894-3394>).

**Vladimir P. Toporkov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Laboratory for Epidemiologic Analysis and Prediction (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (8452) 73-46-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-7415>).

**Tat'yana N. Shchukovskaya** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Immunology Department (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-0894>).

**Aleksandr L. Kravtsov** – Doctor of Biological Sciences, Leading researcher at the Immunology Department (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-6578>).

**Natal'ya I. Mikshis** – Doctor of Medical Sciences, Chief researcher at the Immunology Department (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8969-785X>).

**Mikhail A. Tarasov** – Doctor of Biological Science, Senior researcher at the laboratory for epizootologic monitoring (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1980-6605>).

**Svetlana A. Shcherbakova** – Doctor of Biological Sciences, Deputy Director for Science and Experimental Work (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (8452) 21-54-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4069>).

**Vladimir V. Kutyrev** – RAS Academician, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: rusrapi@microbe.ru; tel.: +7 (452) 26-21-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>).

2. Popov N.V., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Korzun V.M., Verzhutskii D.B., Vershinin S.A., Kosilko S.A., Inokent'eva T.M. [et al.]. Epizootic activity of natural plague foci of the Russian Federation in 2008–2017 and forecast for 2018. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2018, no. 1, pp. 50–55 (in Russian).
3. Matrosov A.N., Lopatin A.A., Popov N.V., Porshakov A.M., Kuznetsov A.A., Golosovskii S.M., Sintsov V.K., Mandzhieva V.S., Sandzhiev D.N. Non-specific prophylaxis of plague in the natural sandy focus of the Caspian sea region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, vol. 262, no. 1, pp. 30–32 (in Russian).
4. Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Shcherbakova S.A., Kudryavtseva O.M., Kuklev E.V., Dubrovina V.I., Noskov A.K. [et al.]. Scientific and methodological support of activities on carrying out immunological monitoring of vaccinated against plague persons residing in the territories of natural foci of the infection. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2018, no. 2, pp. 6–13 (in Russian).
5. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., Balakhonov S.V., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Pakskina N.D., Shchuchinov L.V., Popov N.V. [et al.]. Coordination of measures of plague control institutions, aimed at rehabilitation and sanitation of Gorno-Altai high-mountain natural plague focus in 2016. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2016, no. 4, pp. 5–10 (in Russian).
6. Fel'dblyum I.V. Risk-management in the field of vaccine prevention as one of the directions of ensuring epidemiological and biological safety. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*, 2018, vol. 17, no. 5, pp. 25–30 (in Russian).
7. Movsesyants A.A. Bezopasnost' immunizatsii: riski, svyazannye s vaksinoi [Immunization safety: risks related to vaccination]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*, 2009, vol. 33–34, no. 1–2, pp. 33–36 (in Russian).
8. Bridges J.F. Lean systems approaches to health technology assessment: a patient-focused alternative to cost-effectiveness analysis. *PharmacoEconomics*, 2006, vol. 24, no. 2, pp. 101–109. DOI: 10.2165/00019053-200624002-00011
9. Immunologicheskie metody [Immunologic procedures]. In: G. Frimel' ed. Moscow, Meditsina Publ., 1987, 472 p. (in Russian).
10. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical and biological statistics]. Moscow, Praktika Publ., 1999, 334 p. (in Russian).
11. Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA software]. Moscow, MediaSfera Publ., 2002, 70 p. (in Russian).
12. Korytov K.M., Voitkova V.V., Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B., Noskov A.K., Glushkov E.A., Akimova I.S., Ondar N.V. [et al.]. Efficiency of human plague vaccination in Tuvinian natural plague focus. *Acta Biomedica Scientifica*, 2019, vol. 4, no. 5, pp. 31–37 (in Russian).
13. Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Kravtsov A.L., Goncharova A.Yu., Kozhevnikov V.A. [et al.]. Comprehensive immunological study of persons vaccinated with live plague vaccine living on the territory of the pre-Caspian sand foci of the plague in the republic of Kalmykia. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 38–50 (in Russian).
14. Sodhi A., Tarang S., Kesharwani V. Concanavalin A induced expression of Toll-like receptors in murine peritoneal macrophages in vitro. *Int Immunopharmacol*, 2007, vol. 7, no. 4, pp. 454–463. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.11.014
15. Korytov K.M., Voitkova V.V., Dubrovina V.I., Noskov A.K., Mishchenko A.I., Mikhailov E.P., Balakhonov S.V., Shchuchinov L.V. Immunological efficiency of human plague vaccination in the Gorno-Altai high-mountain natural plague focus. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*, 2018, vol. 17, no. 6, pp. 87–97 (in Russian).
16. Byvalov A.A., Dubrovin M.Yu., Elagin G.D., Pechenkin D.V., Bondarev V.P. Relationship between the level of serum rearrangement of vaccinated animals and the stress of immunity to experimental plague. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2007, no. 7, pp. 48–51 (in Russian).
17. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection. *Infection and Immunity*, 2007, vol. 75, no. 2, pp. 878–885. DOI: 10.1128/IAI.01529-06
18. Ketlinskii S.A. Rol' T-khelferov tipov I i II v regulyatsii kletchnogo i gumoral'nogo immuniteta [Role played by type I and II T-helpers in cellular and humoral immunity regulation]. *Immunologiya*, 2002, no. 2, pp. 77–79 (in Russian).
19. Parent M.A., Berggren K.N., Kummer L.W., Wilhelm L.B., Szaba F.M., Mullarky I.K., Smiley S.T. Cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 11, pp. 7304–7310. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7304-7310.2005
20. Do Y., Didierlaurent A.M., Ryu S., Koh H., Park C.G., Park S., Perlin D.S., Powell B.S., Steinman R.M. Induction of pulmonary mucosal immune responses with a protein vaccine targeted to the DEC-205/CD205 receptor. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 45, pp. 6359–6367. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.051
21. L'vova I.I., Fel'dblyum I.V., Koryukina I.P., Yakovlev I.B. Programma «Vaksinoprotektsiya» kak odin iz sposobov povysheniya effektivnosti spetsificheskoi profilaktiki difterii i kori u detei [«Vaccine-protection» program as a way to increase efficiency of specific diphtheria and measles prevention in children]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2002, no. 4, pp. 65–68 (in Russian).

Bugorkova S.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O.M., Toporkov V.P., Shchukovskaya T.N., Kravtsov A.L., Mikshis N.I., Tarasov M.A., Shcherbakova S.A., Kuttyrev V.V. Immunologic monitoring over people vaccinated against plague in caspian sand natural focus in order to assess and manage health risks. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 121–129. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14.eng

Получена: 11.08.2020

Принята: 11.11.2020

Опубликована: 30.12.2020



Научная статья

## ФАКТОРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ СРЕДИ ЛИЦ ИЗ ГРУПП СОЦИАЛЬНОГО РИСКА

С.О. Голоднова<sup>1</sup>, И.В. Фельдблум<sup>1</sup>, Л.В. Юркова<sup>2</sup>, Е.В. Сармометов<sup>3</sup>, В.В. Николенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

<sup>2</sup>Министерство территориальной безопасности Пермского края, Россия, 614006, г. Пермь, ул. Куйбышева, 14

<sup>3</sup>Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия, г. Пермь, 614088, ул. Архитектора Связева, 21

*Несмотря на значительные усилия, предпринимаемые системой здравоохранения, органами государственной власти и общественными организациями, ВИЧ-инфекция сохраняет свою актуальность на протяжении 30 лет. Одну из основных групп риска составляют коммерческие секс-работники (КСР). Была поставлена задача: определить распространенность ВИЧ-инфекции среди коммерческих секс-работников и факторы риска их инфицирования.*

*Пораженность и факторы риска распространения ВИЧ-инфекции среди коммерческих секс-работников изучены в эпидемиологическом аналитическом экологическом исследовании. С помощью социологического метода опрошено 154 КСР, проживающих в трех городах Пермского края, два из которых – города Б. и К. характеризовались высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией, превышающим краевые показатели, город П. был выбран в качестве сравнения как относительно благополучный по ВИЧ-инфекции. Факторы риска инфицирования КСР определены в наблюдательном аналитическом исследовании типа «случай – контроль», группу «Случай» составили 46 КСР, инфицированных ВИЧ, контрольную группу – 108 КСР, не инфицированных ВИЧ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0 и Statistica 6.0.*

*Пораженность коммерческих секс-работников ВИЧ-инфекцией на изученных территориях была неравнозначна: в городах Б. и К. она составила 42,6 и 35,0 %, превысив в 2,3 и 1,9 раза соответственно инфицированность КСР в городе П. Установлено, что факторами, способствующими распространению ВИЧ-инфекции среди КСР, являются: высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории, раннее начало половой жизни, пренебрежение средствами контрацепции, потребление наркотиков, низкий доступ КСР к медицинским услугам и программам профилактики. Высокая вероятность инфицирования коммерческих секс-работников ВИЧ была выявлена среди лиц, пренебрегающих использованием презервативов, употребляющих наркотики внутривенно, не имеющих должной эпиднастороженности в отношении ВИЧ-инфекции.*

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, пораженность, инфицированность, уязвимые группы, коммерческие секс-работники, экологическое эпидемиологическое исследование, исследование «случай – контроль».

Проблема профилактики ВИЧ-инфекции / СПИДа является одной из приоритетных в здравоохранении ввиду пандемического распространения вируса иммунодефицита человека, тяжелейших социально-экономических последствий эпидемии и отсутствия до настоя-

щего времени средств специфической профилактики. Наиболее «уязвимыми группами» населения являются потребители инъекционных наркотиков, мужчины, имеющие гомосексуальные контакты, а также коммерческие секс-работники (КСР)<sup>1</sup>.

© Голоднова С.О., Фельдблум И.В., Юркова Л.В., Сармометов Е.В., Николенко В.В., 2020

**Голоднова Светлана Олеговна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эпидемиологии и гигиены (e-mail: epidperm@mail.ru; тел.: 8 (342) 218-16-68; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9792-7491>).

**Фельдблум Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и гигиены (e-mail: epidperm@mail.ru; тел.: 8 (342) 218-16-68; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>).

**Юркова Лариса Владимировна** – заместитель министра, начальник отдела координации антинаркотической деятельности (e-mail: lviurkova@mtb.permkrai.ru; тел.: 8 (342) 217-71-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8031-9676>).

**Сармометов Евгений Валерьевич** – кандидат медицинских наук, главный врач (e-mail: aidscentr@mail.ru; тел.: 8 (342) 285-03-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0134-1686>).

**Николенко Вера Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней (e-mail: vvn73@yandex.ru; тел.: 8 (342) 236-45-66; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9505-1569>).

<sup>1</sup> СП 3.1.5.2826-10. Профилактика ВИЧ-инфекции: санитарно-эпидемиологические правила от 11 января 2011 года № 1 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902256311> (дата обращения: 03.08.2020).

Анализ бремени ВИЧ-инфекции среди КСР, проведенный в 50 странах с низким и средним уровнем дохода, показал, что общий уровень распространенности ВИЧ-инфекции в этих группах составляет 11,8 % и значительно превышает (в 13,5 раза) таковой в общей женской популяции [1, 2]. Показатель варьируется в зависимости от региона: от 0,3–1,8 % на Ближнем Востоке и в Северной Африке до 36,9 % в странах Африки, к югу от Сахары [3–7]. В странах Южной Азии и Латинской Америки распространенность ВИЧ-инфекции среди КСР не имеет достоверных различий от таковых среди населения в целом и составляет 5,1 и 4,4 % соответственно. Более высокий уровень распространенности регистрируется в странах Восточной Европы – 10,9 %, и США – 15,0 %, в странах Европы с высоким уровнем дохода показатель составляет 1,8 % [5, 8].

В России распространенность ВИЧ-инфекции среди КСР остается неизвестной по причине труднодоступности работы с данной целевой группой. Известны лишь результаты отдельных исследований, согласно которым распространенность ВИЧ-инфекции в этих группах колеблется от 2,3 до 20,3 % и в 2–12 раз превышает распространенность среди населения в целом [9–15].

В свете вышеизложенного **целью настоящего исследования** стало изучение распространенности ВИЧ-инфекции среди КСР и определение факторов риска их инфицирования.

**Материалы и методы.** Пораженность ВИЧ-инфекцией КСР и факторы риска распространения инфекции в данной популяции были изучены в эпидемиологическом аналитическом экологическом исследовании, в котором приняли участие 154 КСР, проживающие в трех городах Пермского края. Два города – Б. ( $n = 54$ ) и К. ( $n = 40$ ) – характеризовались высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией, превышающим таковую по краю в 1,9 и 1,5 раза соответственно. В качестве территории сравнения относительно благополучной по ВИЧ-инфекции в исследовании был включен город П ( $n = 60$ ). Изучаемые группы были однородны по полу и возрасту, средний возраст респондентов в городах Б., К. и П. составил соответственно 32,7; 32,9 и 30,8 г. ( $p = 0,000$ ).

Факторы риска инфицирования КСР ВИЧ были изучены в эпидемиологическом наблюдательном аналитическом исследовании типа «случай – контроль». Группу «Случай» составили 46 КСР, инфицированных ВИЧ, группу сравнения – 108 КСР, не инфицированных ВИЧ.

Социологический опрос проводился с помощью формализованного интервью. Интервьюирование осуществлялось анонимно по специально разработанной «Открытым институтом здоровья» анкете (структурированная анкета). Анкета была составлена с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и отечественных нормативно-методических документов по проведению био-поведенческих исследова-

ний среди групп населения с повышенным риском инфицирования ВИЧ. Анкета включала следующие разделы: паспортная часть (пол, возраст, уровень образования), история сексуальных отношений (возраст начала половой жизни, количество сексуальных партнеров, использование презервативов), употребление психоактивных веществ, доступ к услугам здравоохранения и профилактическим программам по ВИЧ-инфекции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0 и Statistica 6.0. Оценка соответствия распределения признаков нормальному осуществлялась посредством критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении количественных признаков обработка проводилась с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ) для двух независимых выборок, результаты представлены в виде среднеарифметического значения ( $M$ )  $\pm$  стандартной ошибки ( $m$ ); при распределении количественных признаков, отличных от нормального, данные обрабатывались с помощью критерия Манна – Уитни для двух независимых переменных; результаты представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилем ( $Me [LQ; UQ]$ ). Для выявления статистической значимости различий результатов качественных показателей использовали критерий углового преобразования Фишера ( $\phi$ ). Критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Оценка распространенности ВИЧ-инфекции среди КСР показала, что инфицированными ВИЧ оказались  $42,6 \pm 6,7$  % респондентов в городе Б. и  $35,0 \pm 7,5$  % в городе К. ( $p = 0,15$ ). В городе П. пораженность КСР ВИЧ-инфекцией составила  $18,3 \pm 3,6$  %, что в 2,3 и 1,9 раза меньше чем в городах Б. и К. ( $p = 0,000$  и  $p = 0,000$  соответственно). Пораженность КСР ВИЧ-инфекцией коррелировала с интенсивностью эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на данных территориях ( $r = 0,78$ ). Так, среднемноголетний (2015–2019 гг.) уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в городе П., характеризующемся наименьшим уровнем инфицированности КСР ВИЧ, составил  $126,1 \pm 3,5$  против  $193,2 \pm 11,8$  и  $185,9 \pm 18,9$  на 100 тыс. населения в городах Б. и К. соответственно.

Сравнительная оценка результатов анкетирования КСР, проживающих на изучаемых территориях, по вопросам их полового поведения выявила ряд отличий (табл. 1).

Так, средний возраст начала половой жизни у КСР в городах Б. и К. не имел достоверных отличий и составил соответственно 15,6 и 15,7 г. В городе П. КСР вступали в сексуальные отношения значительно позже – в 16,3 г. ( $p = 0,044$  и  $p = 0,05$ ). Самая низкая сексуальная активность выявлена в городе Б., где КСР имели до 65 [40; 120] половых партнеров в год, число половых партнеров у КСР городов К. и П. было

Таблица 1

Факторы риска распространения ВИЧ среди коммерческих секс-работников на неблагополучных (города Б и К.) и благополучной (город П.) в отношении ВИЧ-инфекции территориях Пермского края, %

| Фактор риска   | Город         |                |                  |
|--|---------------|----------------|------------------|
|  | Б.            | К.             | П.               |
| Средний возраст начала половой жизни   | 15,6          | 15,7           | 16,3*            |
| Количество половых партнеров в год   | 65 [40; 120]  | 400 [106; 685] | 325 [100; 662,5] |
| Использование презервативов  | 64,8 ± 6,5 %  | 62,5 ± 7,7 %   | 100 %*           |
| Наличие среди сексуальных партнеров лиц, инфицированных ВИЧ                    | 50,5 ± 6,8 %* | 25 ± 6,8 %     | 16,7 ± 4,8 %*    |
| Внутривенное введение наркотических веществ                                    | 50,7 ± 6,8 %  | 27,5 ± 7,1 %   | 16,9 ± 4,8 %*    |
| Тестирование на ВИЧ в течение последнего года                                  | 45,3 ± 6,8 %  | 52,6 ± 7,9 %   | 80,4 ± 5,1 %*    |
| Дотестовое консультирование  | 28,3 ± 6,1 %  | 39,5 ± 7,7 %   | 55,4 ± 6,4 %*    |
| Послетестовое консультирование   | 32,1 ± 6,4 %  | 34,2 ± 7,5 %   | 50,0 ± 6,5 %*    |
| Участие в проводимых в городе программах комплексной профилактики ВИЧ-инфекции | 7,4 ± 3,5 %   | 30,9 ± 7,3 %   | 73,3 ± 5,7 %*    |

Примечание: \* – достоверность при  $p \leq 0,05$ .

в пять раз больше: 325 [100; 662,5] и 400 [106; 685] соответственно. При этом лишь 64,8 ± 6,5 % КСР города Б. и 62,5 ± 7,7 % КСР города К. пользовались презервативами, в городе П. все КСР указали на использование презервативов ( $p = 0,000$ ). Каждый второй опрошенный в городе Б. (50,5 ± 6,8 %) сообщил о наличии за последний год среди своих сексуальных партнеров лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, в городах К. и П. данный показатель был ниже и составил 25,0 ± 6,8 % и 16,7 ± 4,8 % соответственно ( $p = 0,000$ ). Следует заметить, что 56,0 ± 6,8 % КСР города Б., имевших связь с ВИЧ-инфицированным партнером, не использовали презервативы.

Установлено, что в городе Б. более половины опрошенных КСР принимали инъекционные наркотические вещества (50,7 ± 6,8 %), среди КСР города К. лишь 27,5 ± 7,1 % респондентов указали на внутривенное введение наркотиков, а КСР города П. употребляли инъекционные наркотики значительно реже ( $p = 0,000$  и  $p = 0,05$  соответственно).

Оценка доступа КСР к услугам здравоохранения и профилактическим программам показала, что 9 из 10 опрошенных в городах Б., К. и П. имеют опыт тестирования на ВИЧ-инфекцию (95,0 ± 2,9; 90 ± 4,7 и 93,3 ± 3,2 % соответственно). Около половины КСР в городах Б. и К. проходили тестирование на ВИЧ в течение последнего года (45,3 ± 6,8 и 52,6 ± 7,9 % соответственно), в городе П. данный показатель был достоверно выше и составил 80,4 ± 5,1 % ( $p = 0,004$  и  $p = 0,000$  соответственно). При этом охват данной целевой группы до- и послетестовым консультированием был чрезвычайно низким. Так, в городах Б. и К. только треть респондентов получили консультацию перед тестированием (28,3 ± 6,1 и 39,5 ± 7,7 % соответственно) и после него (32,1 ± 6,4 и 34,2 ± 7,5 % соответственно), в городе П. охват до- и послетестовым консультированием оказался в 1,2–2,0 раза выше и составил 55,4 ± 6,4 % ( $p = 0,004$ ;  $p = 0,05$  соответственно) и 50,0 ± 6,5 % ( $p = 0,05$ ;  $p = 0,05$  соответственно). Следует заметить, что, несмотря на то что до- и

послетестовое консультирование, как известно, является важным профилактическим мероприятием, предупреждающим распространение ВИЧ-инфекции, каждый второй респондент, прошедший тестирование, не получил должной информации о бремени инфекции и основах ее профилактики.

Информированы о наличии программы комплексной профилактики ВИЧ-инфекции для КСР в городе Б. лишь 4 человека (7,4 ± 3,5 %), однако участия в этой программе они не принимали. В городе К. только треть (30,9 ± 7,3 %) КСР знают о существующих программах профилактики ( $p = 0,000$ ) и принимают участие в них. В городе П. больше половины (73,3 ± 5,7 %) КСР не только знают о существующих программах профилактики, но и участвуют в них.

Результаты проведенного исследования показали, что факторами риска, способствующими распространению ВИЧ среди КСР, явились: ранний возраст начала половой жизни, пренебрежение использованием презервативов, внутривенное употребление наркотических веществ, тестирование на ВИЧ-инфекцию реже чем один раз в год, низкий охват КСР до- и послетестовым консультированием и комплексными программами профилактики ВИЧ-инфекции, действующими на территориях.

Оценка факторов риска инфицирования ВИЧ КСР в исследовании «случай – контроль» показала, что каждая шестая инфицированная ВИЧ КСР вводит наркотические вещества внутривенно: 60,9 ± 7,2 % против 13,9 ± 3,3 % в группе «Контроль» (табл. 2). Шансы КСР, употребляющих наркотические вещества внутривенно, инфицироваться ВИЧ были в 9,6 раза выше, чем среди КСР, не употребляющих наркотики (ОШ 9,6; [95 % ДИ: 4,3–21,6]). Очевидно, одним из значимых факторов инфицирования КСР ВИЧ остается употребление наркотических веществ.

Наиболее частыми наркотиками, употребляемыми в настоящее время в Пермском крае, являются меткатиноны, или синтетические наркотики («соли»), которые относятся к группе стимулянтов и в результате специфического воздействия на психику человека

Частота встречаемости поведенческих факторов риска у ВИЧ-инфицированных (группа «Случай») и серонегативных (группа «Контроль») коммерческих секс-работников

| Фактор риска   | Группа «Случай»,<br>n = 46 |            | Группа «Контроль»,<br>n = 108 |            | p     |
|--|----------------------------|------------|-------------------------------|------------|-------|
|  | абс.                       | % ± m      | абс.                          | % ± m      |       |
| Внутривенное введение наркотических веществ                          | 28                         | 60,9 ± 7,2 | 15                            | 13,9 ± 3,3 | 0,000 |
| Использование презервативов  | 24                         | 52,2 ± 7,4 | 96                            | 88,9 ± 3,0 | 0,000 |
| Информированность об основных путях и факторах передачи ВИЧ-инфекции | 37                         | 80,4 ± 5,9 | 39                            | 36,1 ± 4,6 | 0,000 |
| Тестирование на ВИЧ в течение последнего года                        | 37                         | 80,4 ± 5,9 | 54                            | 50,0 ± 4,8 | 0,000 |
| Получившие до- и послетестовое консультирование                      | 26                         | 56,5 ± 7,3 | 35                            | 32,4 ± 4,5 | 0,005 |

изменяют его сексуальное поведение, обуславливая увеличение беспорядочных, незащищенных половых контактов, что, в свою очередь, активизирует половой путь передачи ВИЧ в этих группах [10, 16].

Установлено, что использование КСР презервативов является протективным фактором, снижающим риск инфицирования ВИЧ (ОШ 0,14; [95 % ДИ: 0,06–0,31]). Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных исследований, согласно которым применение презервативов снижает риск инфицирования ВИЧ как минимум на 80 % [17–20].

Оценка уровня информированности КСР о путях заражения ВИЧ-инфекции выявила большую осведомленность о путях и факторах передачи среди КСР, инфицированных ВИЧ, информированность же не инфицированных ВИЧ КСР оказалась в 2,2 раза ниже ( $p = 0,000$ ). Очевидно, интерес к инфекции и мерам ее профилактики формируется у КСР лишь после уже состоявшегося инфицирования. Низкая информированность не инфицированных ВИЧ КСР и отсутствие мотивации к безопасному сексу свидетельствуют о сохранении в данной популяции рисков инфицирования.

КСР, инфицированные ВИЧ, как показал социологический опрос, проходят тестирование на ВИЧ-инфекцию с до- и послетестовым консультированием в 1,6–1,7 раза чаще, чем неинфицирован-

ные ( $p = 0,000$ ), что свидетельствует об отсутствии у данной группы риска настороженности к данной инфекции и малом профилактическом влиянии до- и послетестового консультирования.

Из вышесказанного следует, что вероятность инфицирования КСР ВИЧ выше у лиц, пренебрегающих использованием презервативов, употребляющих наркотики внутривенно, не имеющих должной эпиднастороженности в отношении ВИЧ-инфекции.

**Выводы:**

1. Факторами, способствующими распространению ВИЧ-инфекции среди КСР, являются: высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории, раннее начало половой жизни, пренебрежение безопасным сексом, употребление наркотиков, низкий доступ КСР к медицинским услугам и программам профилактики.

2. Незащищенный секс, внутривенное употребление наркотиков, низкая информированность о рисках инфицирования существенно увеличивают вероятность инфицирования ВИЧ КСР, а сами секс-работники представляют значительную угрозу для потребителей их услуг.

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

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

**Список литературы**

1. Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis / S. Baral, C. Beyrer, K. Muessig, T. Poteat, A.L. Wirtz, M.R. Decker, S.G. Sherman, D. Kerrigan // The Lancet Infect Dis. – 2012. – Vol. 12, № 7. – P. 538–549. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70066-X
2. Global epidemiology of HIV among female sex workers: influence of structural determinants / K. Shannon, S.A. Strathdee, S.M. Goldenberg, P. Duff, P. Mwangi, M. Rusakova, S. Reza-Paul, J. Lau [et al.] // The Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9962. – P. 55–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60931-4
3. The global response and unmet actions for HIV and sex workers / K. Shannon, A.L. Crago, S.D. Baral, L.G. Bekker, D. Kerrigan, M.R. Decker, T. Poteat, A.L. Wirtz [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10148. – P. 698–710. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31439-9
4. The Incidence Patterns Model to Estimate the Distribution of New HIV Infections in Sub-Saharan Africa: Development and Validation of a Mathematical Model / A. Borquez, A. Cori, E.L. Pufall, J. Kasule, E. Slaymaker, A. Price, J. Elmes, B. Zaba [et al.] // PLoS Medicine. – 2016. – № 13 (9). – P. 1–31. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002121

5. An action agenda for HIV and sex workers / C. Beyrer, A.L. Crago, L.G. Bekker, J. Butler, K. Shannon, D. Kerrigan, M.R. Decker, S.D. Baral [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9964. – P. 287–301. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60933-8
6. The Global HIV Epidemics among Sex Workers [Электронный ресурс] // *The World Bank*. – 2013. – URL: <https://www.worldbank.org/content/dam/Worldbank/document/GlobalHIVEpidemicsAmongSexWorkers.pdf> (дата обращения: 07.01.2020).
7. HIV epidemiology among female sex workers and their clients in the Middle East and North Africa: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions / H. Chemaitley, H. Weiss, C. Calvert, M. Harfouche, L. Abu-Raddad // *BMC Medicine*. – 2019. – Vol. 17, № 119. – P. 1–30. DOI: 10.1186/s12916-019-1349-y
8. Seroprevalence of and risk factors for HIV-1 infection among female commercial sex workers in South America / C.T. Bautista, J.L. Sanchez, S.M. Montano, A. Laguna-Torres, L. Suarez, J. Sanchez, P. Campos, C. Gallardo [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2006. – Vol. 82, № 4. – P. 311–316. DOI: 10.1136/sti.2005.018234
9. Распространенность ВИЧ-инфекции среди лиц с квазизаконной формой занятости и особенности их рискованного поведения / Е.И. Сисин, А.А. Голубкова, А.В. Алимов, В.И. Евсеева, Н.Д. Конева, А.Г. Гусев, Е.В. Леленкова, М.В. Питерский, А.С. Чебин // *Медицинский алфавит*. – 2020. – № 18. – С. 20–22.
10. Эпидемиологический надзор II поколения за ВИЧ-инфекцией. Распространенность ВИЧ-инфекции и рискованного поведения среди уязвимых групп населения в 7 регионах Российской Федерации, результаты биоповеденческого исследования, 2017 г. / С.Л. Плавинский, Н.Н. Ладная, А.Н. Баринаева, Е.Е. Зайцева. – Москва: Открытый институт здоровья, 2018. – 140 с.
11. Изучение распространенности ВИЧ-инфекции среди женщин в сфере сексуальных услуг с использованием слюнных экспресс-тестов / Т.Н. Виноградова, Т.Д. Сизова, А.С. Бобрепова, И.Г. Пискарев, И.А. Маслова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 112–116.
12. Касьмова М.К., Бобоходжаева М.О. Заболеваемость работниц коммерческого секса инфекциями, передаваемыми половым путем, и ВИЧ // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. – 2016. – № 1. – С. 17–22.
13. Эпидемиологическая ситуация по инфекциям, передаваемым половым путем, в Республике Татарстан в 1996–2005 гг. / Л.А. Таишева, И.К. Минуллин, Р.Я. Хамитова, Г.Г. Вафина // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2008. – № 3. – С. 13–16.
14. Эффективность программ снижения вреда для предотвращения распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / С.Л. Плавинский, А.В. Бобрик, А.Н. Баринаева, А.В. Новожилов, К.М. Ерошина // *Российский семейный врач*. – 2009. – № 5. – С. 20–24.
15. Сравнительный анализ результатов социологических исследований среди лиц повышенного риска инфицирования ВИЧ на территории Свердловской области / О.Г. Прохорова, Т.Т. Федотова, Е.В. Самохвалова, Е.А. Захарова, В.В. Бизяев // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2009. – № 7. – С. 12–15.
16. Позднякова М.Е. Рискованное сексуальное поведение как фактор распространения ВИЧ-инфекции в России. Часть 1 // *Социологическая наука и социальная практика*. – 2018. – Т. 6, № 3 (23). – С. 99–113.
17. Weller S., Davis-Beaty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2002. – № 1. – P. CD003255. DOI: 10.1002/14651858.CD003255
18. Holmes K., Levine R., Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2004. – Vol. 82, № 6. – P. 454–461.
19. Position statement on condoms and HIV prevention. – Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2009. – P. 2.
20. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: advisory note. – Geneva: World Health Organization, 2012. – P. 8.

*Факторы инфицирования и распространения ВИЧ среди лиц из групп социального риска / С.О. Голоднова, И.В. Фельдблюм, Л.В. Юркова, Е.В. Сармометов, В.В. Николенко // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 130–136. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.15*

Research article

**FACTORS THAT CAUSE CONTAGION AND SPREAD OF HIV AMONG PEOPLE FROM SOCIAL RISK GROUPS****S.O. Golodnova<sup>1</sup>, I.V. Fel'dblyum<sup>1</sup>, L.V. Yurkova<sup>2</sup>, E.V. Sarmometov<sup>3</sup>, V.V. Nikolenko<sup>1</sup>**<sup>1</sup>E.A. Wagner's Perm State Medical University, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation<sup>2</sup>Perm Regional Ministry of Territorial Security, 14 Kuibysheva Str., Perm, 614006, Russian Federation<sup>3</sup>Perm Regional Center for the Prevention and Control over AIDS and Infectious Diseases, 21 Arkhitektora Sviyazeva Str., Perm, 614088, Russian Federation

Despite all significant efforts being made by the public healthcare, state authorities, and public organizations, HIV-infection has been a topical issue over the last 30 years. Commercial sex workers (CSW) are a basic risk group when it comes down to this infection.

Our research goal was to determine HIV prevalence among commercial sex workers and risk factors that cause their contagion with it.

We performed an epidemiologic analytical ecologic examination to study HIV prevalence risk factors that cause spread of this infection among CSW. 154 CSW were questioned with a sociological procedure applied to do it; they lived in three cities in Perm region, and morbidity with HIV was higher than on average in the region in two of them, B. and K. The city P. was taken as a reference territory due to a relatively favorable situation with HIV infection spread there. Risk factors that caused HIV infection were determined via an observational analytical case-control study; the «case» group was made up of 46 CSW who were infected with HIV and the control group included 108 CSW who didn't have this infection. All the obtained data were statistically processed with SPSS Statistics 17.0 and Statistica 6.0 software packages.

HIV prevalence among commercial sex workers was rather different on the examined territories. It amounted to 42.6 % and 35.0 % in cities B. and K. and it was 2.3 and 1.9 times higher accordingly than in city P. It was detected that there were several factors making for HIV infection spread among CSW; they were high morbidity with HIV on a given territory; an early start of sexual life; disregard of contraception; drug abuse; medical services and prevention programs being hardly available to CSW. A high probability that CSW would get infected with HIV was determined for people who didn't use condoms, took drugs intravenously, and were not epidemiologically alerted to HIV infection.

**Key words:** HIV-infection, prevalence, contagion, susceptible groups, commercial sex-workers, ecological epidemiological study, case-control study.

**References**

1. Baral S., Beyrer C., Muessig K., Poteat T., Wirtz A.L., Decker M.R., Sherman S.G., Kerrigan D. Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, no. 7, pp. 538–549. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70066-X
2. Shannon K., Strathdee S.A., Goldenberg S.M., Duff P., Mwangi P., Rusakova M., Reza-Paul S., Lau J. [et al.]. Global epidemiology of HIV among female sex workers: influence of structural determinants. *The Lancet*, 2015, vol. 385, no. 9962, pp. 55–71. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60931-4
3. Shannon K., Crago A.L., Baral S.D., Bekker L.G., Kerrigan D., Decker M.R., Poteat T., Wirtz A.L. [et al.]. The global response and unmet actions for HIV and sex workers. *The Lancet*, 2018, vol. 392, no. 10148, pp. 698–710. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31439-9

© Golodnova S.O., Fel'dblyum I.V., Yurkova L.V., Sarmometov E.V., Nikolenko V.V., 2020

**Svetlana O. Golodnova** – Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Epidemiology and Hygiene Department (e-mail: epidperm@mail.ru; tel.: +7 (342) 218-16-68; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9792-7491>).

**Irina V. Fel'dblyum** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Epidemiology and Hygiene Department (e-mail: epidperm@mail.ru; tel.: +7 (342) 218-16-68; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>).

**Larisa V. Yurkova** – Deputy Minister, Head of the Department for Drug Elimination Activities Coordination (e-mail: lviurkova@mtb.permkrai.ru; tel.: +7 (342) 217-71-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8031-9676>).

**Evgenii V. Sarmometov** – Candidate of Medical Sciences, The Chief Physician (e-mail: aidscentr@mail.ru; tel.: +7 (342) 285-03-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0134-1686>).

**Vera V. Nikolenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Communicable Diseases Department (e-mail: vvn73@yandex.ru; tel.: +7 (342) 236-45-66; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9505-1569>).

4. Borquez A., Cori A., Pufall E.L., Kasule J., Slaymaker E., Price A., Elmes J., Zaba B. [et al.]. The Incidence Patterns Model to Estimate the Distribution of New HIV Infections in Sub-Saharan Africa: Development and Validation of a Mathematical Model. *PLoS Medicine*, 2016, vol. 13, no. 9, pp. 1–31. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002121
5. Beyrer C., Crago A.L., Bekker L.G., Butler J., Shannon K., Kerrigan D., Decker M.R., Baral S.D. [et al.]. An action agenda for HIV and sex workers. *The Lancet*, 2015, vol. 385, no. 9964, pp. 287–301. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60933-8
6. The Global HIV Epidemics among Sex Workers. *The World Bank*, 2013. Available at: <https://www.worldbank.org/content/dam/Worldbank/document/GlobalHIVEpidemicsAmongSexWorkers.pdf> (07.01.2020).
7. Chemaitelly H., Weiss H., Calvert C., Harfouche M., Abu-Raddad L. HIV epidemiology among female sex workers and their clients in the Middle East and North Africa: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *BMC Medicine*, 2019, vol. 17, no. 119, pp. 1–30. DOI: 10.1186/s12916-019-1349-y
8. Bautista C.T., Sanchez J.L., Montano S.M., Laguna-Torres A., Suarez L., Sanchez J., Campos P., Gallardo C. [et al.]. Seroprevalence of and risk factors for HIV-1 infection among female commercial sex workers in South America. *Sexually Transmitted Infections*, 2006, vol. 82, no. 4, pp. 311–316. DOI: 10.1136/sti.2005.018234
9. Sisin E.I., Golubkova A.A., Alimov A.V., Evseeva V.I., Koneva N.D., Gusev A.G., Lelenkova E.V., Pitserskii M.V., Chebin A.S. Prevalence of HIV infection among sex workers and features of their risky behavior. *Meditsinskii alfavit*, 2020, no. 18, pp. 20–22 (in Russian).
10. Plavinskii S.L., Ladnaya N.N., Barinova A.N., Zaitseva E.E. Epidemiologicheskii nadzor II pokoleniya za VICH-infektsiei. Rasprostranennost' VICH-infektsii i riskovannogo povedeniya sredi uyazvimykh grupp naseleniya v 7 regionakh Rossiiskoi Federatsii, rezul'taty bio-povedencheskogo issledovaniya, 2017 g. [The second-generation epidemiologic surveillance over HIV-infection. HIV-infection and risky behavior prevalence among susceptible population groups in 7 RF regions: results obtained via biological behavioral study]. Moscow, Otkrytyi institut zdorov'ya Publ., 2018, 140 p. (in Russian).
11. Vinogradova T.N., Sizova T.D., Bobreshova A.S., Piskarev I.G., Maslova I.A. A study of HIV prevalence with express saliva tests among female commercial sex providers. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 112–116 (in Russian).
12. Kasymova M.K., Bobokhodzhaeva M.O. Sexually transmitted infections, and HIV, morbidity of commercial sex workers. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*, 2016, no. 1, pp. 17–22 (in Russian).
13. Taisheva L.A., Minullin I.K., Khamitova R.Ya., Vafina G.G. Epidemiological environment in the field of STD in the Republic of Tatarstan in 1996–2005. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2008, no. 3, pp. 13–16 (in Russian).
14. Plavinskii S.L., Bobrik A.V., Barinova A.N., Novozhilov A.V., Eroshina K.M. Effectiveness of the harm reduction programs for the HIV prevention in Russian Federation. *Rossiiskii semeinyi vrach*, 2009, no. 5, pp. 20–24 (in Russian).
15. Prokhorova O.G., Fedotova T.T., Samokhvalova E.V., Zakharova E.A., Bizyaev V.V. Comparison of sociological research data obtained from high HIV infection risk groups in Sverdlovsk oblast. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2009, no. 7, pp. 12–15 (in Russian).
16. Pozdnyakova M.E. Risky sexual behavior as a factor of HIV infection spread in Russia. Part 1. *Sotsiologicheskaya nauka i sotsial'naya praktika*, 2018, vol. 6, no. 3 (23), pp. 99–113 (in Russian).
17. Weller S., Davis-Beatty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, no. 1, pp. CD003255. DOI:10.1002/14651858.CD003255
18. Holmes K., Levine R., Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, vol. 82, no. 6, pp. 454–461.
19. Position statement on condoms and HIV prevention. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS Publ., 2009, 2 p.
20. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: advisory note. Geneva, World Health Organization Publ., 2012, 8 p.

*Golodnova S.O., Fel'dblyum I.V., Yurkova L.V., Sarmometov E.V., Nikolenko V.V. Factors that cause contagion and spread of hiv among people from social risk groups. Health Risk Analysis, 2020, no. 4, pp. 130–136. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.15.eng*

Получена: 18.08.2020

Принята: 05.11.2020

Опубликована: 30.12.2020

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 616.153.478.6-008.61-02-07 (470.53)

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16

Читать  
онлайн



Научная статья

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА КАК ФАКТОР РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

А.М. Иванов<sup>1</sup>, А.Ж. Гильманов<sup>2</sup>, Н.Н. Малютин<sup>3</sup>, Я.Б. Ховаева<sup>3</sup>,  
О.Ю. Ненашева<sup>3,4</sup>, Г.И. Элькин<sup>1</sup>, Д.Ю. Соснин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

<sup>3</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

<sup>4</sup>ООО «МедЛабЭкспрес», Россия, 614000, г. Пермь, ул. Гайдара, 14А

*Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) рассматривается как новый фактор поражения сосудистой стенки. Ее формирование зависит от генетических особенностей организма. Оценена частота распространения генетических полиморфизмов генов (SNP) фолатного цикла среди населения Пермского края и их влияние на концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови (ГЦ). Обследованы 189 женщин (32,2 ± 5,25 г.). Концентрацию ГЦ в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом. Методом пиросеквенирования исследовали частоту SNP генов фолатного цикла.*

*Гомозиготное состояние по минорным аллелям гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (rs 1801133 и rs 1801131) и гена метионин-синтазы (MTR) (rs 1805087) регистрировалось в 7,5; 5,4 и в 13,75 раза реже, чем гомозиготное состояние по нейтральным аллелям. Для генов фермента метионин-синтазы редуктазы и белка-транспортера фолатов по изученным SNP преобладало гетерозиготное состояние генотипа. У гомозигот по минорному аллелю SNP гена MTHFR (Ala222Val; rs 1801133) установлено увеличение концентрации ГЦ в сыворотке крови, составившее 8,476 ± 3,193 ммоль/л и в 1,276 раза превышающее показатель гомозигот по нейтральному аллелю ( $p = 0,0036$ ). Для остальных 4 SNP генов фолатного цикла не установлено влияния на содержание ГЦ в сыворотке крови ( $p > 0,1$ ).*

*Для исследованных SNP генов MTHFR и MTR характерно преобладание частоты нейтрального аллеля по сравнению с минорным. Для SNP генов других исследованных белков фолатного цикла не установлено различий в частоте исследованных аллелей. Не обнаружено сочетания в геноме гомозиготных состояний по двум SNP гена MTHFR или гомозиготного состояния по одному SNP и гетерозиготного – по другому. Из исследованных SNP генов ферментов и белков фолатного цикла достоверное увеличение концентрации гомоцистеина вызывает лишь SNP в гене MTHFR (Ala222Val, rs 1801133).*

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, однонуклеотидные полиморфизмы, гены фолатного цикла, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин-синтаза, метионин-синтаза редуктаза, белок-транспортер фолатов.

© Иванов А.М., Гильманов А.Ж., Малютин Н.Н., Ховаева Я.Б., Ненашева О.Ю., Элькин Г.И., Соснин Д.Ю., 2020  
**Иванов Андрей Михайлович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики (e-mail: iamvma@mail.ru; тел.: 8 (812) 292-32-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8899-7524>).

**Гильманов Александр Жанович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лабораторной диагностики (e-mail: alex\_gilm@mail.ru; тел.: 8 (927) 237-55-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>).

**Малютин Наталья Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики (e-mail: dr-malyutina@yandex.ru; тел.: 8 (342) 230-42-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-2505>).

**Ховаева Ярослава Борисовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины (e-mail: yaroslavakh@rambler.ru; тел.: 8 (342) 236-86-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>).

**Ненашева Ольга Юрьевна** – кандидат медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики (e-mail: ural-mech@mail.ru; тел.: 8 (342) 240-40-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-9645>).

**Элькин Григорий Игоревич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики (e-mail: grigo-gosha@mail.ru; тел.: 8 (812) 292-32-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3887-7073>).

**Соснин Дмитрий Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики (e-mail: sosnin\_dm@mail.ru; тел.: 8 (342) 230-22-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>).

Гомоцистеин (Гц) представляет собой непротеиногенную аминокислоту, которая не используется для синтеза белков, а образуется в реакциях промежуточного обмена аминокислот и их производных [1, 2]. У здоровых людей концентрация Гц в сыворотке крови поддерживается на низком уровне [3–5]. Ее повышенная концентрация в сыворотке крови (гипергомоцистеинемия, ГГц) является одним из факторов риска повреждения эндотелия сосудистой стенки и развития эндотелиальной дисфункции, увеличивает риск тромбозов, ведущих к нарушению кровоснабжения различных органов и тканей [4–7]. На сегодняшний день ГГц рассматривается как один из факторов, участвующих в патогенезе множества заболеваний [8–10]. Показана роль ГГц в дефектах имплантации и развития оплодотворенной яйцеклетки, что может быть причиной бесплодия, невынашивания беременности и формирования патологии развития плода [11, 12]. В ряде работ описана связь ГГц с атеросклеротическим поражением артерий, нарушением кровоснабжения головного мозга и развитием нейродегенеративных заболеваний [13–17]. Кроме того, продемонстрирована связь повышения содержания Гц в сыворотке крови с заболеваниями других органов [18–20].

Формирование ГГц наблюдается при заболеваниях печени вследствие нарушения процессов промежуточного обмена аминокислот, при дефиците витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> (фолиевой кислоты) и В<sub>12</sub>. Наиболее высокие значения исследования содержания гомоцистеина в сыворотке крови наблюдаются при наследственной гипергомоцистеинемии – заболевании, обусловленном врожденным дефектом синтеза ферментов, участвующих в обмене Гц [21].

На сегодняшний день гипергомоцистеинемия рассматривается как состояние с наследственной предрасположенностью, реализация которой определяется многими другими факторами. Значительный интерес вызывает исследование влияния замены единичных нуклеотидов, так называемых однонуклеотидных полиморфизмов (*single nucleotide polymorphism* – *SNP*) генов фолатного цикла, и их влияния на обмен гомоцистеина [22, 23]. Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, используемыми в качестве коферментов производные фолиевой кислоты. Полиморфизм генов, возникающий в результате SNP, в ряде случаев ведет к замене одной аминокислоты на другую. В результате этого структура белка, являющегося продуктом мутантного гена, претерпевает небольшие изменения. В ряде случаев эти изменения могут быть неблагоприятными в одних условиях, и обеспечивать преимущества обладателю такого гена в других. Именно такие мутации обеспечивают материал для естественного отбора, так как неблагоприятные в одних условиях мутации могут обеспечить конкурентные преимущества в других изменившихся условиях обитания организма.

Интерес к генетическим вариантам генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, связан с множеством публикаций, описывающих связь различных SNP с частотой самых различных заболеваний. Так, в литературе приведены публикации о связи SNP генов фолатного цикла с риском развития сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний, акушерско-гинекологической патологии и бесплодия [16, 17, 24–31].

В связи с этим закономерный интерес представляет исследование SNP генов фолатного цикла среди различных групп населения и его связь с формированием гипергомоцистеинемии. В последние годы в Российской Федерации опубликованы работы по исследованию SNP генов фолатного цикла у населения Пензенской области, у жителей Алтайского края [32, 33]. Однако мы не обнаружили исследований по частоте SNP генов фолатного цикла среди населения Пермского края, что делает результаты подобных исследований актуальными и представляющими закономерный интерес.

**Цель исследования** – оценить частоту распространения SNP генов фолатного цикла среди населения Пермского края, проанализировать влияние SNP генов фолатного цикла как факторов риска формирования повышенной концентрации Гц в сыворотке крови.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ.

В исследование были включены 189 женщин детородного возраста ( $32,2 \pm 5,25$  г.; медиана 31 и интерквартильный диапазон 28–36 лет), работающих на предприятиях г. Перми.

Критерии включения:

- женский пол;
- наличие в анамнезе беременностей;
- все обследованные являются жительницами Пермского края как минимум во втором поколении.

Критерии исключения:

- наличие беременности на момент обследования;
- наличие патологии печени по результатам исследования активности ферментов сыворотки крови (аланинаминотрансферазы; аспаратаминотрансферазы; гамма-глутамилтрансферазы; щелочной фосфатазы) и концентрации билирубина;
- прием сульфаниламидных препаратов, поливитаминов или фолиевой кислоты;
- сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, алкоголизм.

Образцы крови были собраны утром натощак после 12-часового голодания. Концентрацию Гц в сыворотке крови определяли иммунохемилюминес-

Распределение относительной частоты (%) изученных генетических полиморфизмов генов фолатного цикла у женщин Пермского края ( $n = 189$ )

| Вид SNP генов фолатного цикла   | Сочетание аллелей, абс. (%)        |                |                                 |
|---|------------------------------------|----------------|---------------------------------|
|   | гомозиготное по нейтральной аллели | гетерозиготное | гомозиготное по минорной аллели |
| Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133) | 105 (55,6)                         | 70 (37,0)      | 14 (7,4)                        |
| Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Glu429Ala A > C, rs 1801131) | 81 (42,9)                          | 93 (49,3)      | 15 (8,0)                        |
| Метионин-синтаза (MTR) (Asp919Gly A > G, rs 1805087)                  | 110 (58,2)                         | 71 (37,6)      | 8 (4,2)                         |
| Метионин-синтаза редуктаза (MTRR) (Ple22Met, A > G, rs 1801394)       | 43 (22,8)                          | 84 (44,4)      | 62 (32,8)                       |
| Транспортер фолатов (SLC19A1) (His27Arg, A > G, rs 1051266)           | 46 (24,3)                          | 97 (51,4)      | 46 (24,3)                       |

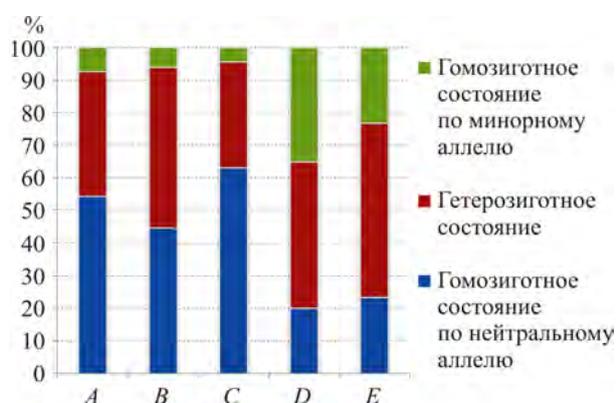


Рис. Распределение частоты (%) генотипов генов белков фолатного цикла: А – метилентетрагидрофолатредуктаза; В – метилентетрагидрофолатредуктаза; С – метионин-синтаза; D – метионин-синтаза редуктаза; E – транспортер фолатов

центным методом на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite-2000 (Siemens, Германия) с использованием оригинальных реактивов. Генетический полиморфизм генов фолатного цикла исследовали методом пиросеквенирования с использованием системы для генетического анализа «АмплиСенс® Пироскрин» «ФОЛАТ – скрин» (ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»).

Исследовали частоту следующих SNP:

- мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133);
- мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Glu429Ala A > C, rs 1801131);
- мутация гена метионин-синтазы (MTR) (Asp919Gly, A > G, rs 1805087);
- мутация гена метионин-синтазы редуктазы (MTRR) (Ple22Met, A > G, rs 1801394);
- мутация гена транспортера фолатов (SLC19A1) (His27Arg, A > G, rs 1051266).

Частоту аллелей рассчитывали по уравнению Харди – Вайнберга [34].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ), медиану ( $Me$ ) и интерквартильный диапазон ( $LQ$ ;  $UQ$ ), а также минимальное ( $min$ ) и максимальное ( $max$ ) значения. Полученные результаты оценивались с использованием критерия Шапиро – Уилка. Использование критерия Шапиро – Уилка позволило отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном распределении всех полученных результатов. Исходя из этого, для их сравнения использовали непараметрический критерий  $H$  – Краскела – Уоллиса.

За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода ( $p$ ) принималась величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ распределения генотипов для SNP различных белков и ферментов фолатного цикла в исследуемой группе выявил существенное различие. Результаты представлены в таблице и проиллюстрированы на рисунке (табл. 1, рисунок).

Большинство исследованных SNP у гена MTHFR (rs 1801133 и rs 1801131) и гена MTR (rs 1805087) характеризовались гомозиготным состоянием по вариантам аллелей, преобладающим в популяции. Гомозиготное состояние генотипа по минорным аллелям регистрировалось в 7,5; 5,4 и 13,75 раза реже, чем гомозиготное состояние по нейтральным аллелям (табл. 1).

Для фермента метионин-синтазы редуктазы и белка-транспортера фолатов преобладало гетерозиготное состояние генотипа по изученным SNP при примерно одинаковом числе случаев гомозиготного состояния как для традиционного аллеля, так и для минорного (см. рисунок). Частота гомозиготного состояния по минорному и нейтральному (дикому) аллелю для транспортера фолатов была практически одинаковой, а для метионин-синтазы редуктазы частота гомозиготного состояния минорного аллеля

в 1,44 раза превосходила таковую нейтрального (ди-кого) аллеля.

Результаты расчета частот нейтральных и минорных аллелей, рассчитанных по формуле Харди – Вайнберга, представлены в таблице (табл. 2).

Частота различных вариантов аллелей в изученной популяции существенно различалась для SNP гена MTHFR (rs 1801133 и rs 1801131) и гена MTR (rs 1805087) (табл. 3). Указанные SNP характеризовались значительным преобладанием частоты нейтрального аллеля над минорным. Так, для SNP гена MTHFR (rs 1801133) различие составило 2,86 раза, для SNP гена MTHFR (rs 1801131) – 2,07 раза. Наибольшие различия установлены для SNP гена MTR (rs 1805087): присутствие минорного аллеля регистрировалось в 3,34 раза реже, чем варианта, преобладающего в популяции.

В отличие от резко асимметричного распределения частоты аллелей для SNP ферментов MTHFR и MTR для белка-транспортера фолатов (SLC19A1) и фермента MTRR различия в частотном распределении вариантов аллелей выражены значительно меньше (см. табл. 2). Так, для белка-транспортера фолатов обнаружена практически равная частота нейтрального и минорного аллелей, а для метионин-синтазы редуктазы частота минорного аллеля даже превосходила в 1,22 раза частоту нейтрального аллеля.

При анализе 189 обследованных нами не обнаружено ни одного случая сочетания в генотипе обследованных гомозиготного состояния по SNP для двух минорных аллелей в гене MTHFR (табл. 3).

Результаты исследований концентрации Гц в сыворотке крови в зависимости от вариантов генетического полиморфизма изученных генов представлены в таблице (табл. 4).

Анализ зависимости концентрации Гц в сыворотке крови от SNP фолатного цикла показал статистически значимые различия лишь для SNP гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133). Уровень Гц в сыворотке крови гомозигот по минорному аллелю был в 1,276 раза выше, чем у гомозигот по нейтральному аллелю ( $H = 11,27$ ;  $p = 0,0036$ ); средняя концентрация Гц в сыворотке крови у гетерозиготных носителей являлась промежуточной от значений лиц с гомозиготным состоянием (по традиционному и минорному аллелю) исследованного генетического полиморфизма.

Для остальных четырех исследованных однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла не установлено статистически значимого их влияния на уровень Гц сыворотки крови ( $p > 0,1$ ).

Обнаруженные нами закономерности распределения частот аллелей генов фолатного цикла характеризуют популяционный состав населения, проживающего на исследуемой территории. Анализ сравнительной частоты исследуемых аллелей продемонстрировал в целом типичное распределение для населения европейской части Российской Федерации.

Анализ различий в частоте аллелей генов, обусловленных SNP, вероятно, определяет их влияние на приспособляемость (преимущества) носителей. Так, более высокая частота нейтральных аллелей, вероятно, обуславливает наличие ряда преимуществ у их носителей в конкретных условиях по сравнению с носителями минорных аллелей. В то же время практически одинаковая частота аллелей свидетельствует об отсутствии каких-либо преимуществ их носителей. Данный вывод наиболее вероятен для исследованных SNP гена белка – транспортера фолатов и SNP гена фермента метионин-синтазы редуктазы.

Т а б л и ц а 2

Распределение относительной частоты нейтральных и минорных аллелей генов фолатного цикла у женщин Пермского края,  $n = 189$

| Вид однонуклеотидного полиморфизма генов фолатного цикла              | Частота аллелей |          |
|---|-----------------|----------|
|   | нейтральный     | минорный |
| Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133) | 0,7408          | 0,2592   |
| Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Glu429Ala A > C, rs 1801131) | 0,6746          | 0,3254   |
| Метионин-синтаза (MTR) (Asp919Gly A > G, rs 1805087)                  | 0,7698          | 0,2302   |
| Метионин-синтаза редуктаза (MTRR) (Ile22Met, A > G, rs 1801394)       | 0,4497          | 0,5503   |
| Транспортер фолатов (SLC19A1) (His27Arg, A > G, rs 1051266)           | 0,5             | 0,5      |

Т а б л и ц а 3

Частота распределения SNP гена MTHFR среди всех обследованных

| Параметр                                | SNP MTHFR (Glu429Ala A > C, rs 1801131) |              |                                |
|---|---|--------------|--------------------------------|
|   | гомозиготы по нейтральному аллелю       | гетерозиготы | гомозиготы по минорному аллелю |
| SNP MTHFR (Ala222Val C > T, rs 1801133) | Гомозиготы по нейтральному аллелю, %    | 17,07        | 30,84                          |
|   | Гетерозиготы, %                         | 20,06        | 18,26                          |
|   | Гомозиготы по минорному аллелю, %       | 7,48         | –                              |

Концентрация гомоцистеина (мкмоль/л) в сыворотке крови здоровых женщин ( $n = 189$ ) с различными вариантами однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла

| Вид однонуклеотидного полиморфизма                                    | Состояние генотипа по однонуклеотидному полиморфизму (SNP) |   |  | <i>p</i>                  |
|---|--|---|--|---------------------------|
|   | Гомозигота по нейтральному аллелю                          | Гетерозигота  | Гомозигота по минорному аллелю                       |                           |
| Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133) | $6,642 \pm 2,242$<br>6,21 (5,09–7,54)<br>2,57–16,8         | $7,656 \pm 2,885$<br>6,915 (6,05–8,47)<br>3,6–21,2    | $8,476 \pm 3,193$<br>7,095 (6,74–9,46)<br>5,03–15,5  | 0,0036<br>( $H = 11,27$ ) |
| Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Glu429Ala A > C, rs 1801131) | $7,271 \pm 2,576$<br>6,85 (5,57–8,2)<br>2,57–16,8          | $6,998 \pm 2,745$<br>6,33 (5,24–7,63)<br>3,84–21,2    | $7,479 \pm 2,245$<br>6,86 (5,61–9,24)<br>4,43–11,6   | 0,27<br>( $H = 2,64$ )    |
| Метионин-синтаза (MTR) (Asp919Gly A > G, rs 1805087)                  | $7,275 \pm 3,009$<br>6,435 (5,37–8,03)<br>2,57–21,2        | $6,916 \pm 1,901$<br>6,79 (5,45–7,76)<br>3,6–12,9     | $7,59 \pm 2,745$<br>6,985 (5,745–8,745)<br>4,67–13,1 | 0,85<br>( $H = 0,32$ )    |
| Метионин-синтаза редуктаза (MTRR) (Ple22Met, A > G, rs 1801394)       | $7,019 \pm 2,395$<br>6,38 (5,1–8,24)<br>4,14–14,7          | $6,802 \pm 2,281$<br>6,585 (5,325–7,595)<br>2,57–16,7 | $7,723 \pm 3,125$<br>7,14 (5,61–8,77)<br>3,6–21,2    | 0,16<br>( $H = 3,72$ )    |
| Транспортер фолатов (SLC19A1) (His27Arg, A > G, rs 1051266)           | $7,009 \pm 1,996$<br>6,825 (5,37–7,83)<br>3,84–12,4        | $7,171 \pm 2,989$<br>6,37 (5,43–7,6)<br>2,57–21,2     | $7,261 \pm 2,41$<br>6,905 (5,61–9,15)<br>3,6–13,1    | 0,66<br>( $H = 0,84$ )    |

**Примечание:**

в числителе дроби  $M \pm SD$ , в знаменателе  $Me (LQ - UQ)$ , под дробью минимальное и максимальное значение;  $p$  – по значению  $H$  критерия Краскела – Уоллеса.

Особый интерес представляет отсутствие гомозиготного сочетания двух SNP в геноме одного и того же белка. При анализе 189 обследованных нами не обнаружено ни одного случая сочетания в генотипе обследованных гомозиготного состояния по SNP для двух минорных аллелей в гене MTHFR. Вероятно, замена одного нуклеотида в геноме сопровождается заменой одной аминокислоты, что незначительно сказывается на функции кодируемого белка. Возможно, сочетание двух SNP, каждый из которых в отдельности незначительно влияет на функциональную активность белковой молекулы, приводит к синтезу дефектного белка с резким нарушением его свойств. В гомозиготном состоянии такое сочетание, вероятно, ведет к нарушению жизнеспособности организма. Также нами не обнаружено состояний генотипов гена MTHFR, при которых наблюдалось бы сочетание гомозиготного состояния SNP с гетерозиготным состоянием по другому SNP.

Концентрация Гц в сыворотке крови зависит от множества факторов, которые в зависимости от влияния на повреждение сосудистой стенки с определенной долей условности можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые.

К модифицируемым факторам, способствующим развитию гипергомоцистеинемии, относят факторы, поддающиеся коррекции. Например, дефицит витаминов группы В ( $B_6$ ,  $B_c$  и  $B_{12}$ ), нарушения обмена веществ при заболеваниях почек и печени, характер питания, гормональный фон.

К немодифицируемым факторам риска формирования гипергомоцистеинемии относят пол, возраст, особенности генотипа.

Референтный диапазон для Гц в сыворотке крови составляет 5–15 мкмоль/л. Содержание Гц в сыворотке крови в диапазоне 15–30 мкмоль/л трактуется как умеренное повышение гомоцистеина, значения в диапазоне 30–100 мкмоль/л – как гипергомоцистеинемия средней степени выраженности. Цифры концентрации Гц в сыворотке крови выше 100 мкмоль/л трактуются как тяжелая гипергомоцистеинемия.

Приведенный нами анализ SNP генов фолатного цикла позволил выявить ассоциацию некоторых из них с увеличением концентрации гомоцистеинемии и риском формирования гипергомоцистеинемии. В частности, гомозиготное состояние однонуклеотидной замены в гене метилен-тетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133) следует расценить как независимый фактор риска формирования ГГц.

Несмотря на незначительное повышение Гц сыворотки крови (на 26,7 % от значений в группе с гомозиготным состоянием по нейтральному аллелю), данный эффект может вести к формированию клинических проявлений различных заболеваний и расцениваться как независимый фактор риска гипергомоцистеинемии. В литературе последних лет приводятся данные о том, что значения концентрации Гц в сыворотке крови в диапазоне 12–15 мкмоль/л, что соответствует верхнему квартилю референсного диапазона

на, для лиц старше 50 лет следует расценивать не как норму, а как легкую ГГц [35].

Несмотря на то что в выполненном исследовании не обследовались пациенты старшей возрастной категории, полученные данные позволяют предположить формирование статистически значимой ГГц у пациентов с гомозиготным состоянием по наличию однонуклеотидной замены в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133).

Другие исследованные полиморфизмы генов фолатного цикла не ассоциированы со статистически значимым увеличением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и не могут рассматриваться как факторы риска формирования гипергомоцистеинемии.

Учитывая, что генетические форматоры являются немодифицируемыми факторами риска для пациентов с гомозиготным состоянием минорного аллеля гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133), необходимо уделять большее внимание контролю модифицируемых факторов развития гипергомоцистеинемии.

Фолатный цикл является сложным метаболическим путем превращения серосодержащей аминокислоты гомоцистеина в метионин, катализируемый ферментами, коферментами которых являются производные витамина В<sub>12</sub> – фолиевой кислоты. Ключевую роль в фолатном цикле играет фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) [36]. Наиболее частым ферментным дефектом, связанным с умеренным повышением уровня гомоцистеина, является мутация в гене, кодирующем MTHFR. В настоящее время описано несколько мутаций гена MTHFR, расположенного в локусе 1p36.3. Самой частой из них является замена нуклеотидов С677Т (в белке MTHFR – замещение аланина на валин), которая проявляется термолабильностью и снижением активности фермента MTHFR на 60 % [35, 36]. Другим вариантом полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина на цитозин в позиции 1298. Это приводит к замене остатка глутаминовой

кислоты на остаток аланина в регуляторном домене фермента, что сопровождается небольшим снижением ферментативной активности. У лиц, гомозиготных по мутации A1298C, отмечается снижение активности гена MTHFR примерно до 35 % от нормы. Вероятно, такое снижение активности хоть и может вести к увеличению концентрации гомоцистеина, но на практике значимых изменений концентрации Гц не зарегистрировано.

**Выводы.** Женское население Пермского края характеризуется различной частотой распределения аллелей SNP генов фолатного цикла. Для исследованных SNP генов MTHFR и MTR характерно преобладание частоты нейтрального аллеля по сравнению с минорным. Для SNP генов метионин-синтазы редуктазы и гена белка транспортера фолатов не обнаружено существенных различий в частоте распределения исследованных аллелей.

Ни у одного из обследуемых лиц не обнаружено сочетания в геноме гомозиготных состояний по двум SNP гена MTHFR или гомозиготного состояния по одному SNP и гетерозиготного по другому.

Анализ исследованных SNP генов ферментов и белков фолатного цикла установил, что достоверное снижение концентрации гомоцистеина вызывает лишь SNP в гене MTHFR, наличие которого может рассматриваться как независимый фактор риска формирования гипергомоцистеинемии. У лиц, гомозиготных по SNP MTHFR (Ala222Val C > T, rs 1801133), отмечается увеличение среднего содержания гомоцистеина на 27,6 % по сравнению с гомозиготами по нейтральному аллелю. Другие исследованные полиморфизмы не сопровождались увеличением содержания гомоцистеина в сыворотке крови и не являются факторами риска увеличения концентрации Гц в сыворотке крови.

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

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

### Список литературы

1. Reddy V.S., Trinath J., Reddy G.B. Implication of homocysteine in protein quality control processes // *Biochimie*. – 2019. – № 165. – P. 19–31. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.06.017
2. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease // *Physiol. Rev.* – 2019. – Vol. 99, № 1. – P. 555–604. DOI: 10.1152/physrev.00003.2018
3. Alam S.F., Kumar S., Ganguly P. Measurement of homocysteine: a historical perspective // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2019. – Vol. 65, № 3. – P. 171–177. DOI: 10.3164/jcbn.19-49
4. Цыбиков Н.Н., Цыбикова Н.М. Роль гомоцистеина в патологии человека // *Успехи современной биологии*. – 2007. – Т. 127, № 5. – С. 471–481.
5. Ubbink J.B. Assay methods for the measurement of total homocyst (e) ine in plasma // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2000. – Vol. 26, № 3. – P. 233–241. DOI: 10.1055/s-2000-8468
6. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // *Nutr. J.* – 2015. – Vol. 14, № 6. – P. 10. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6
7. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина, Э.Б. Попыхова, Д.Д. Лагутина // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41.
8. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H<sub>2</sub>S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 7629673. DOI: 10.1155/2019/7629673

9. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 6. – С. 725–736.
10. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases / O. Stanger, W. Herrmann, K. Pietrzik, B. Fowler, J. Geisel, J. Dierkes, M. Weger // *Z. Kardiol.* – 2004. – Vol. 93, № 6. – P. 439–453. DOI: 10.1007/s00392-004-0075-3
11. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women / Y. Yang, H. Jiang, A. Tang, Z. Xiang // *Clin. Chim. Acta.* – 2019. – № 489. – P. 1–4. DOI: 10.1016/j.cca.2018.11.026
12. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease / S. Masoura, I.A. Kalogiannidis, G. Gitas, A. Goutsioulis, E. Koiou, A. Athanasiadis, N. Vavatsi // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 609–616. DOI: 10.3109/01443615.2012.709290
13. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome / G. Piazzolla, M. Candigliota, M. Fanelli, A. Castrovilli, E. Berardi, G. Antonica, S. Battaglia, V. Solfrizzi, C. Sabbà, C. Tortorella // *Diabetol Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 26, № 11. – P. 87. DOI: 10.1186/s13098-019-0484-0
14. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction / M. Marković Boras, A. Čaušević, I. Brizić, I. Mikulić, M. Vasilj, N. Jelić Knezović // *Med. Glas (Zenica).* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 101–108. DOI: 10.17392/956-18
15. Tang Y., Geng D. Associations of plasma LP (a), Hcy and D-D levels with the subtype of ischemic cerebrovascular disease // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 11. – P. e14910. DOI: 10.1097/MD.00000000000014910
16. Детский ишемический инсульт: вклад полиморфизма генов фолатного цикла и гипергомоцистеинемии / О.А. Львова, В.В. Гусев, О.П. Ковтун, И.В. Гаврилов, А.Н. Решетова, А.Э. Степанова, Е.С. Ворошилина // *Сибирский медицинский журнал.* – 2013. – Т. 28, № 3. – С. 34–40.
17. Лобзин В.Ю., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. Гипергомоцистеинемия – фактор риска цереброваскулярного повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* – 2015. – Т. 52, № 4. – С. 100–105.
18. Homocysteine metabolism in children with idiopathic nephrotic syndrome / M. Kundal, A. Saha, N.K. Dubey, K. Kapoor, T. Basak, G. Bhardwaj, V.S. Tanwar, S. Sengupta [et al.] // *Clin. Transl. Sci.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 132–136. DOI: 10.1111/cts.12145
19. Тадтаева З.Г., Кацадзе Ю.Л. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемия и возможность медикаментозной коррекции при мигрени // *Казанский медицинский журнал.* – 2007. – Т. 88, № 1. – С. 16–20.
20. Шевчук В.В., Малютина Н.Н. Ассоциация гомоцистеинемии с функциональным состоянием щитовидной железы у подростков в йоддефицитном регионе // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 2. – С. 105.
21. Al-Sadeq D.W., Nasrallah G.K. The Spectrum of Mutations of Homocystinuria in the MENA Region // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 330. DOI: 10.3390/genes11030330
22. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease / E. Lupi-Herrera, M.E. Soto-López, A.J. Lugo-Dimas, M.E. Núñez-Martínez, R. Gamboa, C. Huesca-Gómez, L.M. Sierra-Galán, V. Guarner-Lans // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1076029618780344. DOI: 10.1177/1076029618780344
23. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia / B.L. Zaric, M. Obradovic, V. Bajic, M.A. Haidara, M. Jovanovic, E.R. Isenovic // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, № 16. – P. 2948–2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949
24. Sadiq W., Subhan M. Isolated Homocysteinemia Leading to Thromboembolism in Young Male with Normal Vitamin B12 and Folate Levels // *Cureus.* – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. e1978. DOI: 10.7759/cureus.1978
25. Inferior vena cava thrombus due to hyperhomocysteinemia / M. Tanaka, T. Taniguchi, N. Saito, T. Kimura // *J. Cardiol. Cases.* – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 168–170. DOI: 10.1016/j.jccase.2018.07.003
26. Polymorphism in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin's lymphoma / A.S. Weiner, O.V. Beresina, E.N. Voronina, E.N. Voropaeva, U.A. Boyarskih, T.I. Pospelova, M.L. Filipenko // *Leuk. Res.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 509–515. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.10.004
27. A single-nucleotide polymorphism (rs1805087) in the methionine synthase (METH) gene increases the risk of prostate cancer / X. Zhang, J. Tang, N. Shen, K. Ren // *Aging (Albany NY).* – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 2741–2754. DOI: 10.18632/aging.101584
28. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk / B.J. Wang, M.J. Liu, Y. Wang, J.R. Dai, J.Y. Tao, S.N. Wang, N. Zhong, Y. Chen // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 850–859. DOI: 10.4238/2015.February.2.9
29. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome / C.A. Hobbs, S.L. Sherman, P. Yi, S.E. Hopkins, C.P. Torfs, R.J. Hine, M. Pogribna, R. Rozen, S.J. James // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 67, № 3. – P. 623–630. DOI: 10.1086/303055
30. Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility / H.C. Lee, Y.M. Jeong, S.H. Lee, K.Y. Cha, S.H. Song, N.K. Kim, K.W. Lee, S. Lee // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 3162–3170. DOI: 10.1093/humrep/del280
31. Polymorphisms in folate-related enzyme genes in idiopathic infertile Brazilian men / M.M. Gava, E.A. Kayaki, B. Bianco, J.S. Teles, D.M. Christofolini, A.C. Pompeo, S. Glina, C.P. Barbosa // *Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 18, № 12. – P. 1267–1272. DOI: 10.1177/1933719111411729
32. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена у здорового населения Пензенской области / Е.Р. Кулюцина, О.А. Левашова, А.Г. Денисова, Е.А. Дружинина // *Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей.* – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 640–645.
33. Распределение генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края / Л.А. Строзенко, В.В. Гордеев, Ю.Ф. Лобанов, А.П. Момот, Е.Н. Воронина // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 29–34.
34. Айала Ф. Введение в популяционную и эволюционную генетику. – М.: Мир, 1984. – 232 с.

35. The Hordaland Homocysteine Study: a community / H. Refsum, E. Nurk, A.D. Smith, P.M. Ueland, C.G. Gjesdal, I. Bjelland, A. Tverdal, G.S. Tell, O. Nygård, S.E. Vollset // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136, № 6. – P. 1731–1740. DOI: 10.1093/jn/136.6.1731S

36. Association of Two Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms (rs1801133, rs1801131) with the Risk of Type 2 Diabetes in South-East of Iran / M. Poodineh, R. Saravani, M. Mirhosseini, S. Sargazi // *Rep Biochem Mol Biol.* – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 178–183.

*Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии / А.М. Иванов, А.Ж. Гильманов, Н.Н. Малютина, Я.Б. Ховаева, О.Ю. Ненашева, Г.И. Элькин, Д.Ю. Соснин // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16*

UDC 616.153.478.6-008.61-02-07 (470.53)

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16.eng



Research article

## POLYMORPHISM OF FOLATE CYCLE GENES AS A RISK FACTOR OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA

**A.M. Ivanov<sup>1</sup>, A.Zh. Gil'manov<sup>2</sup>, N.N. Malyutina<sup>3</sup>, Ya.B. Khovaeva<sup>3</sup>,  
O.Yu. Nenasheva<sup>3,4</sup>, G.I. El'kin<sup>1</sup>, D.Yu. Sosnin<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

<sup>2</sup>Bashkirian State Medical University, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

<sup>3</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

<sup>4</sup>«MedLabEkspress» LLC, 14 A Gaidara Str., Perm, 614000, Russian Federation

*Hyperhomocysteinemia (HHc) is a new factor being considered at the moment that can cause damage to vessel walls. Its occurrence depends on genetic peculiarities of a body.*

*Our research goal was to estimate frequency of genetic polymorphisms (SNP) in folate cycle genes among people living in Perm region and its influence on homocysteine (Hc) concentration in blood serum.*

*We examined 189 women (32.2 ± 5.25). Hc concentration in blood serum was determined with immune chemiluminescent procedure. We examined frequency of SNP in folate cycle genes with pyrosequencing.*

© Ivanov A.M., Gil'manov A.Zh., Malyutina N.N., Khovaeva Ya.B., Nenasheva O.Yu., El'kin G.I., Sosnin D.Yu., 2020

**Andrei M. Ivanov** – Corresponding member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics (e-mail: iamvma@mail.ru; tel.: +7 (812) 292-32-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8899-7524>).

**Aleksandr Zh. Gil'manov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Laboratory Diagnostics (e-mail: alex\_gilm@mail.ru; tel.: +7 (927) 237-55-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>).

**Natalya N. Malyutina** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Faculty therapy No. 2, Occupational Pathology, and Clinical Laboratory Diagnostics (e-mail: dr-malyutina@yandex.ru; tel.: +7 (342) 230-42-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-2505>).

**Yaroslava B. Khovaeva** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Therapy and Family Medicine (e-mail: yaroslavakh@rambler.ru; tel.: +7 (342) 236-86-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>).

**Olga Yu. Nenasheva** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical-Diagnostic Laboratory, Associate professor at the Department for Clinical Laboratory Diagnostics (e-mail: ural-mech@mail.ru; tel.: +7 (342) 240-40-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-9645>).

**Grigori I. El'kin** – Candidate of Medical Sciences, Associate professor at the Department for Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics (e-mail: grigo-gosha@mail.ru; tel.: +7 (812) 292-32-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3887-7073>).

**Dmitrii Yu. Sosnin** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Faculty therapy No. 2, Occupational Pathology, and Clinical Laboratory Diagnostics (e-mail: sosnin\_dm@mail.ru; tel.: +7 (342) 230-22-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>).

*Homozygote state as per minor alleles in methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene (rs 1801133 u rs 1801131) and MTR gene (rs 1805087) was registered 7.5, 5.4, and 13.75 times less frequently than homozygote state as per neutral alleles. Heterozygote state prevailed for genes of methionine synthase reductase and folate transport protein among examined SNP. Homozygotes as per minor allele SNP in MTHFR gene (Ala222Val; rs 1801133) had higher Hc concentration in blood serum that amounted to  $8.476 \pm 3.193$  mmol/L and was 1.276 times higher than the same parameter in homozygotes as per neutral allele ( $p=0.0036$ ). We didn't establish any influence on Hc contents in blood serum for the remaining 4 SNP in folate cycle genes ( $p > 0.1$ ).*

*Examined SNP in MTHFR and MTR genes tended to have neutral alleles more frequently than minor ones. SNP in genes of other examined proteins belonging to folate cycle didn't have any differences in frequency of examined alleles. We didn't detect a combination of homozygote state as per two SNP in MTHFR gene or homozygote state as per one SNP and heterozygote state as per another one in a genome. Only SNP in MTHFR gene (Ala222Val, rs 1801133) authentically causes increase in homocysteine concentration out of all the examined SNP in genes of folate cycle enzymes and proteins.*

**Key words:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, single-nucleotide polymorphisms, folate cycle genes, methylene tetrahydrofolate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase, folate transport protein.

## References

1. Reddy V.S., Trinath J., Reddy G.B. Implication of homocysteine in protein quality control processes. *Biochimie*, 2019, no. 165, pp. 19–31. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.06.017
2. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiol. Rev.*, 2019, vol. 99, no. 1, pp. 555–604. DOI: 10.1152/physrev.00003.2018
3. Alam S.F., Kumar S., Ganguly P. Measurement of homocysteine: a historical perspective. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2019, vol. 65, no. 3, pp. 171–177. DOI: 10.3164/jcbn.19-49
4. Tsybikov N.N., Tsybikova N.M. Rol' gomotsisteina v patologii cheloveka [A role homocysteine plays in human pathology]. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2007, vol. 127, no. 5, pp. 471–481 (in Russian).
5. Ubbink J.B. Assay methods for the measurement of total homocyst(e)ine in plasma. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2000, vol. 26, no. 3, pp. 233–241. DOI: 10.1055/s-2000-8468
6. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr. J.*, 2015, vol. 14, no. 6, p. 10. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6
7. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2019, vol. 64, no. 1, pp. 34–41 (in Russian).
8. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H<sub>2</sub>S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, vol. 2019, pp. 7629673. DOI: 10.1155/2019/7629673
9. Boldyrev A.A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. *Biokhimiya*, 2009, vol. 74, no. 6, pp. 725–736 (in Russian).
10. Stanger O., Herrmann W., Pietrzik K., Fowler B., Geisel J., Dierkes J., Weger M. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z. Kardiol.*, 2004, vol. 93, no. 6, pp. 439–453. DOI: 10.1007/s00392-004-0075-3
11. Yang Y., Jiang H., Tang A., Xiang Z. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women. *Clin. Chim. Acta.*, 2019, no. 489, pp. 1–4. DOI: 10.1016/j.cca.2018.11.026
12. Masoura S., Kalogiannidis I.A., Gitas G., Goutsoulis A., Koiou E., Athanasiadis A., Vavatsi N. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2012, vol. 32, no. 7, pp. 609–616. DOI: 10.3109/01443615.2012.709290
13. Piazzolla G., Candigliota M., Fanelli M., Castrovilli A., Berardi E., Antonica G., Battaglia S., Solfrizzi V., Sabbà C., Tortorella C. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2019, vol. 26, no. 11, pp. 87. DOI: 10.1186/s13098-019-0484-0
14. Marković Boras M., Čaušević A., Brzić I., Mikulić I., Vasilj M., Jelić Knežević N. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction. *Med. Glas. (Zenica)*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 101–108. DOI: 10.17392/956-18
15. Tang Y., Geng D. Associations of plasma LP(a), Hcy and D-D levels with the subtype of ischemic cerebrovascular disease. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 11, pp. e14910. DOI: 10.1097/MD.0000000000014910
16. L'vova O.A., Gusev V.V., Kovtun O.P., Gavrilov I.V., Reshetova A.N., Stepanova A.E., Voroshilina E.S. Ischemic stroke in children: the role of folate pathway genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2013, vol. 28, no. 3, pp. 34–40 (in Russian).
17. Lobzin V.Yu., Litvinenko I.V., Emelin A.Yu. Hyperhomocysteinemia – vascular damage, neurodegeneration and cognitive impairment progression risk factor. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 2015, vol. 52, no. 4, pp. 100–105 (in Russian).
18. Kundal M., Saha A., Dubey N.K., Kapoor K., Basak T., Bhardwaj G., Tanwar V.S., Sengupta S. [et al.]. Homocysteine metabolism in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin. Transl. Sci.*, 2014, vol. 7, no. 2, pp. 132–136. DOI: 10.1111/cts.12145
19. Tadaeva Z.G., Katsadze Yu.L. Gene polymorphism of methylene-tetrahydrofolate reductase, hyperhomocysteinemia and possibilities of its correction in children with migraine. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2007, vol. 88, no. 1, pp. 16–20 (in Russian).
20. Shevchuk V.V., Malyutina N.N. Gomotsisteinemiya association with a functional condition of a thyroid gland at teenagers in the goiter region. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*, 2012, no. 2, pp. 105 (in Russian).
21. Al-Sadeq D.W., Nasrallah G.K. The Spectrum of Mutations of Homocystinuria in the MENA Region. *Genes (Basel)*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. 330. DOI: 10.3390/genes11030330
22. Lupi-Herrera E., Soto-López M.E., Lugo-Dimas A.J., Núñez-Martínez M.E., Gamboa R., Huesca-Gómez C., Sierra-Galán L.M., Guarner-Lans V. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic

Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2019, vol. 25, pp. 1076029618780344. DOI: 10.1177/1076029618780344

23. Zarić B.L., Obradović M., Bajić V., Haidara M.A., Jovanović M., Isenović E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia. *Curr. Med. Chem.*, 2019, vol. 26, no. 16, pp. 2948–2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949

24. Sadiq W., Subhan M. Isolated Homocysteinemia Leading to Thromboembolism in Young Male with Normal Vitamin B12 and Folate Levels. *Cureus*, 2017, vol. 9, no. 12, pp. e1978. DOI: 10.7759/cureus.1978

25. Tanaka M., Taniguchi T., Saito N., Kimura T. Inferior vena cava thrombus due to hyperhomocysteinemia. *J. Cardiol. Cases*, 2018, vol. 18, no. 5, pp. 168–170. DOI: 10.1016/j.jccase.2018.07.003

26. Weiner A.S., Beresina O.V., Voronina E.N., Voropaeva E.N., Boyarskih U.A., Pospelova T.I., Filipenko M.L. Polymorphism in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Res.*, 2011, vol. 35, no. 4, pp. 509–515. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.10.004

27. Zhang X., Tang J., Shen N., Ren K. A single-nucleotide polymorphism (rs1805087) in the methionine synthase (METH) gene increases the risk of prostate cancer. *Aging (Albany NY)*, 2018, vol. 10, no. 10, pp. 2741–2754. DOI: 10.18632/aging.101584

28. Wang B.J., Liu M.J., Wang Y., Dai J.R., Tao J.Y., Wang S.N., Zhong N., Chen Y. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk. *Genet. Mol. Res.*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 850–859. DOI: 10.4238/2015.February.2.9

29. Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P., Hopkins S.E., Torfs C.P., Hine R.J., Pogribna M., Rozen R., James S.J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, vol. 67, no. 3, pp. 623–630. DOI: 10.1086/303055

30. Lee H.C., Jeong Y.M., Lee S.H., Cha K.Y., Song S.H., Kim N.K., Lee K.W., Lee S. Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility. *Hum. Reprod.*, 2006, vol. 21, no. 12, pp. 3162–3170. DOI: 10.1093/humrep/del280

31. Gava M.M., Kayaki E.A., Bianco B., Teles J.S., Christofolini D.M., Pompeo A.C., Glina S., Barbosa C.P. Polymorphisms in folate-related enzyme genes in idiopathic infertile Brazilian men. *Reprod. Sci.*, 2011, vol. 18, no. 12, pp. 1267–1272. DOI: 10.1177/1933719111411729

32. Kulyutsina E.R., Levashova O.A., Denisova A.G., Druzhinina E.A. Hyperhomocysteinemia and polymorphism of folate metabolism genes in healthy population of Penza region. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2016, vol. 18, no. 2, pp. 640–645 (in Russian).

33. Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P., Voronina E.N. Distribution of genes in the folate cycle adolescent population of Barnaul, Altai region. *Mat' i ditya v Kuzbasse*, 2015, vol. 60, no. 1, pp. 29–34 (in Russian).

34. Aiala F. Vvedenie v populyatsionnyu i evolyutsionnyu genetiku [Introduction to population and evolution genetics]. Moscow, Mir Publ., 1984, 232 p. (in Russian).

35. Refsum H., Nurk E., Smith A.D., Ueland P.M., Gjesdal C.G., Bjelland I., Tverdal A., Tell G.S., Nygård O., Vollset S.E. The Hordal and Homocysteine Study: a community. *J. Nutr.*, 2006, vol. 136, no. 6, pp. 1731–1740. DOI: 10.1093/jn/136.6.1731S

36. Poodineh M., Saravani R., Mirhosseini M., Sargazi S. Association of Two Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms (rs1801133, rs1801131) with the Risk of Type 2 Diabetes in South-East of Iran. *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 178–183.

Ivanov A.M., Gil'manov A.Zh., Malyutina N.N., Khovaeva Ya.B., Nenasheva O.Yu., El'kin G.I., Sosnin D.Yu. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16.eng

Получена: 06.07.2020

Принята: 05.11.2020

Опубликована: 30.12.2020



Научная статья

## ПРЕДЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

**В.А. Беляева**

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, 362027, г. Владикавказ, ул. Маркуса, 22

*Напряжение адаптационных механизмов у студентов-медиков в процессе подготовки к экзаменам может создавать существенные предпосылки для возникновения дизрегуляторных нарушений в функциональных системах организма. Представлены данные исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) у студентов-медиков II–III курсов Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА) с разным метаболическим статусом в предэкзаменационном периоде.*

*Проанализировано состояние вегетативной нервной системы и регуляторных систем организма студентов с разным метаболическим статусом (ИМТ: < 25 усл. ед.; 25–29,99 усл. ед.; 30–34,99 усл. ед.) в условиях повышенного стресса при подготовке к экзаменам. Регистрацию кардиоинтервалов вели в течение 5 мин в спокойном состоянии. Анализировали параметры ВСР временной и частотной областей.*

*Выявлено, что в предэкзаменационном периоде у студентов-медиков повышена активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), в частности системы регуляции вазомоторного центра (PLF = 48,4 %). Организм студентов находится в состоянии выраженного напряжения регуляторных систем (SI = 177,5 усл. ед.). Суммарный уровень активности регуляторных систем значительно повышен (TP = 2293 мс<sup>2</sup>), за счет центральных уровней регуляции. На фоне увеличения индекса массы тела у студентов-медиков наблюдается снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции, возрастает степень централизации управления ритмом сердца (IC = 3,2–4,5 усл. ед.). У студентов с I степенью ожирения фиксируется максимальное значение мощности спектра сверхнизкочастотного компонента вариабельности ритма (PVLf = 29,3 %). Анализ параметров ВСР у студентов позволяет в режиме скрининга оценить адекватность адаптационных процессов в период подготовки к экзаменам и своевременно провести профилактические мероприятия.*

**Ключевые слова:** стресс, адаптация, фактор риска, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, метаболический статус, автономный контур регуляции, центральный контур регуляции.

Обучение в вузе сопряжено с постоянным психоэмоциональным напряжением, гипокинезией, нарушением режима труда, питания и отдыха, что позволяет отнести студентов в особую социальную группу повышенного риска. Необходимость усвоения нового материала и выполнения учебных программ в сжатые сроки, стремления достичь высокого рейтинга, экзаменационные стрессы являются для большинства студентов весомыми факторами риска в развитии дизрегуляторных нарушений деятельности функциональных систем организма [1]. Постоянное напряжение гомеостатических систем, особенно в период подготовки к экзаменам, создает серьезные предпосылки для развития заболеваний и

манифестации скрытых патологических процессов у студентов. В ответ на внешние стрессорные воздействия в организме мобилизуется комплекс специфических и неспецифических реакций, в регуляции которых решающую роль принадлежит вегетативной нервной системе (ВНС). От ее состояния зависит мощность адаптационных резервов организма, эффективность и выбор стратегии адаптации, работоспособность и успешность обучения [1]. Возникающая у студентов в предэкзаменационном периоде тревожность естественным образом способствует мобилизации адаптационных процессов, однако в случае ее чрезмерной интенсивности и продолжительности механизмы адаптации нарушаются, что

© Беляева В.А., 2020

**Беляева Виктория Александровна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник (e-mail: pursh@inbox.ru; тел.: 8 (906) 494-44-93; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8126-5275>).

ведет к росту напряжения регуляторных систем, снижению функциональных резервов, в итоге чего возникает дизрегуляция [2]. Многие авторы отмечают широкое возникновение и развитие депрессивных состояний в среде студентов-медиков [3–7]. Это становится проблемой для медицинских образовательных учреждений во многих странах мира [8, 9].

Концепция о сердечно-сосудистой системе как индикаторе адапционных реакций организма сформировалась более полувека назад. Анализ variability сердечного ритма (BCP) является методом оценки состояния общей активности регуляторных механизмов, обеспечивающих поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС. По параметрам BCP можно судить об адапционных возможностях организма, а также использовать их для диагностики и прогноза различных состояний организма: нормального, донозологического, патологического. Перенапряжение механизмов адаптации и дисфункция вегетативной нервной системы как следствие этого составляют базу предболезни многих соматических патологий [10]. Сердце – это чувствительный индикатор всех происходящих в организме событий. Ритм его сокращений, регулируемый через симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, очень чутко реагирует на любые стресс-факторы. Адаптация студентов к обучению в вузе представляется серьезной медико-социальной проблемой. Нерациональное питание, гиподинамия, высокие стрессовые нагрузки являются основными предикторами образа жизни студентов-медиков, что приводит к метаболическим нарушениям и сбоям в функционировании регуляторных систем организма, создает существенные факторы риска развития сердечно-сосудистых патологий. Для многих студентов учебный процесс является экстремальным фактором, изменяющим динамический стереотип физиологических процессов в регуляторных системах, что может предшествовать гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям здоровья и требует выявления на донозологической стадии.

**Цель исследования** – оценить состояние вегетативной нервной системы и регуляторных систем организма студентов с разным метаболическим статусом в предэкзаменационном периоде.

**Материалы и методы.** Проведено одномерное поперечное исследование variability сердечного ритма у 217 студентов-медиков Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА) с разным метаболическим статусом в весенне-летний период 2019 г. Контингент испытуемых включал 166 девушек (средний возраст

20,3 ± 0,1 г.) и 51 юношу (средний возраст 20,8 ± 0,2 г.). Запись BCP велась в течение 5 минут (Short-term Recordings) с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард 2.51». Последовательность RR-интервалов подвергалась автоматическому анализу на предмет наличия артефактов и аритмий с последующим их исключением из анализа. В соответствии со стандартами Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии мы исследовали две группы параметров BCP: временные (Time Domain Methods) и частотные (Frequency Domain Methods)<sup>1</sup>. Из основных временных показателей BCP анализировали: частоту пульса (HR, уд/мин); квадратный корень суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD, мс); стандартное отклонение массива интервалов RR (SDNN, мс); % пар кардиоинтервалов, различающихся более чем на 50 мс от общего числа в полном массиве (pNN50, %); коэффициент вариации (CV, %). Все разностные показатели в той или иной мере отражают активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и относятся к автономному контуру управления. Анализировали также стресс-индекс (SI), отражающий степень напряжения регуляторных систем и преобладания активности центральных механизмов регуляции над автономными. Из частотных показателей анализировали: суммарную мощность спектра BCP (TP, мс<sup>2</sup>); мощность спектра высокочастотного (0,15–0,4 Гц) компонента спектра (HF, мс<sup>2</sup>); мощность спектра низкочастотного (0,04 – 0,15 Гц) компонента спектра (LF, мс<sup>2</sup>); мощность спектра сверхнизкочастотного (≤ 0,04 Гц) компонента спектра (VLF, мс<sup>2</sup>); отношение значений (LF/HF, VL/HF), характеризующих соотношение уровней активности центрального и автономного контуров регуляции; периоды высокочастотной (THF, с) и низкочастотной (TLF, с) составляющих спектра; индекс централизации (IC), оценивающий степень централизации управления ритмом сердца; мощность спектров высокочастотного (PHF, %), низкочастотного (PLF, %), сверхнизкочастотного (PVLF, %) компонентов variability в % от суммарной мощности спектра BCP, характеризующие уровни активности различных звеньев регуляции. Для интегральной количественной оценки функционального состояния организма анализировали показатель активности регуляторных систем (ПАРС), вычисляемый по специальному алгоритму Р.М. Баевского и характеризующий функциональные резервы с точки зрения адаптивности к условиям среды [11]. Параметры BCP, полученные в результате исследования, сравнивали с показателями, формируемыми программой Out\_Wind в виде таблицы, нормативные диапазоны оценок типичности которых формируются автоматически

<sup>1</sup> Guidelines: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

в зависимости от возраста пациента. Поскольку проводилось одномоментное поперечное исследование, и возраст студентов был практически одинаковым, нормативные диапазоны оценок типичности параметров были применимы для всей выборки.

У студентов определяли индекс массы тела (ИМТ) с учетом возраста, роста и массы тела. Средняя масса тела в группе девушек составила  $58,8 \pm 0,93$  кг (ИМТ =  $21,5 \pm 0,30$ ), в группе юношей –  $77,47 \pm 2,96$  кг (ИМТ =  $24,4 \pm 0,85$ ). Для анализа динамики параметров ВСР у студентов-медиков с разной массой тела данные ранжировали в соответствии с градациями ИМТ: менее 25 – нормальная масса тела (183 студента); 25–29,99 – избыточная масса тела (28); 30–34,99 – I степень ожирения (6).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета Statistica 6.1. Анализ динамических рядов кардиоинтервалов на соответствие типу распределения показал, что нормальным можно считать распределение параметров HR, SI, PLF. Соответственно для характеристики данных параметров мы использовали средние выборочные значения и их ошибки, для остальных показателей – медиану, верхний и нижний квартили. Статистический анализ включал описательные статистики, сравнение двух независимых выборок по Манну – Уитни, сравнение нескольких выборок с помощью дисперсионного рангового и факторного анализов.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ характеристик основных параметров динамических рядов кардиоинтервалов у студентов-медиков выявил преобладание симпатических влияний ВНС в предэкзаменационный период. При исследовании параметров *временной области* установлено, что

частота пульса (HR) у студентов-медиков при норме 55–80 уд./мин существенно ее превышает ( $85,9 \pm 12,0$  уд./мин) (табл. 1).

В процессе подготовки к экзаменам у студентов присутствует напряжение регуляторных систем организма с преобладанием центральных механизмов регуляции, о чем свидетельствует групповая величина стресс-индекса (SI)  $177,5 \pm 158,9$  усл. ед, превышающая верхнюю границу нормативной оценки типичности (150 усл. ед.).

В *частотной области* анализ основных показателей ВСР студентов показал, что по всей выборке суммарная мощность спектра вариабельности сердечного ритма (TP), характеризующего суммарный уровень активности регуляторных систем, существенно превышает норму – 2293,7 (1424,0; 3413,3)  $мс^2$  против 1500  $мс^2$ . Активность регуляторных систем зависит от функционального состояния организма. Очевидно, что регуляторные системы организма студентов работают с напряжением и перешли с уровня «контроля», типичного для обычных условий жизнедеятельности, на уровни «регуляции» и «централизации», включающиеся в связи с необходимостью увеличения расхода энергии при стрессе и нагрузке в предэкзаменационный период.

Установлено, что основной вклад в увеличение суммарной мощности спектра вносит мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности (PLF), отражающего активность симпатического звена –  $48,4 \pm 13,2$  %. Подобный результат характеризует рост активности симпатического отдела ВНС, в частности системы регуляции вазомоторного центра.

В результате комплексной оценки ВСР установлено, что у студентов-медиков присутствует

Таблица 1

Описательные статистики основных параметров ВСР у студентов-медиков

| Параметр ВСР | Среднее | –95 % ДИ | +95 % ДИ | Медиана | Квартиль |         | Дисперсия | Ст. откл. (СКО) | Станд. оп. среднего (m) |
|--------------|---------|----------|----------|---------|----------|---------|-----------|-----------------|-------------------------|
|              |         |          |          |         | нижний   | верхний |           |                 |                         |
| HR, уд/мин   | 85,9    | 84,3     | 87,5     | 86,3    | 78,0     | 93,9    | 143,2     | 12,0            | 0,8                     |
| Mean, мс     | 713,4   | 698,6    | 728,3    | 695,1   | 638,8    | 768,9   | 12195,7   | 110,4           | 7,5                     |
| RMSSD, мс    | 41,0    | 37,4     | 44,7     | 34,0    | 24,3     | 49,7    | 729,8     | 27,0            | 1,8                     |
| pNN50, %     | 14,9    | 12,9     | 17,0     | 9,6     | 4,2      | 21,7    | 235,2     | 15,3            | 1,0                     |
| SDNN, мс     | 56,1    | 53,1     | 59,1     | 52,6    | 41,1     | 65,8    | 490,5     | 22,1            | 1,5                     |
| CV, %        | 7,8     | 7,4      | 8,1      | 7,5     | 6,1      | 8,9     | 6,0       | 2,5             | 0,2                     |
| SI           | 177,5   | 156,1    | 198,9    | 131,9   | 75,0     | 223,4   | 25268,3   | 158,9           | 10,9                    |
| TP, $мс^2$   | 2882,9  | 2534,4   | 3231,4   | 2293,7  | 1424,0   | 3413,3  | 6690135,6 | 2586,5          | 176,8                   |
| HF, $мс^2$   | 1012,5  | 789,6    | 1235,5   | 522,2   | 282,0    | 1068,1  | 2738052,5 | 1654,7          | 113,1                   |
| LF, $мс^2$   | 1107,6  | 1008,5   | 1206,7   | 960,2   | 582,8    | 1437,0  | 540696,4  | 735,3           | 50,3                    |
| VLF, $мс^2$  | 446,2   | 390,1    | 502,3    | 332,8   | 180,8    | 541,0   | 173294,7  | 416,3           | 28,5                    |
| ULF, $мс^2$  | 316,5   | 264,6    | 368,5    | 210,8   | 108,3    | 413,5   | 148677,7  | 385,6           | 26,4                    |
| PHF, %       | 32,6    | 30,4     | 34,7     | 28,2    | 20,6     | 41,4    | 247,6     | 15,7            | 1,1                     |
| PLF, %       | 48,4    | 46,6     | 50,2     | 49,2    | 40,0     | 58,7    | 175,1     | 13,2            | 0,9                     |
| PVLF, %      | 19,1    | 17,9     | 20,2     | 17,7    | 13,0     | 24,3    | 74,3      | 8,6             | 0,6                     |
| LF/HF        | 2,1     | 1,9      | 2,3      | 1,8     | 1,0      | 2,7     | 2,2       | 1,5             | 0,1                     |
| VLF/HF       | 0,8     | 0,7      | 0,9      | 0,6     | 0,3      | 1,1     | 0,5       | 0,7             | 0,0                     |
| IC           | 2,9     | 2,6      | 3,2      | 2,5     | 1,4      | 3,9     | 4,1       | 2,0             | 0,1                     |
| ПАРС         | 4,8     | 4,6      | 5,1      | 5,0     | 4,0      | 6,0     | 3,0       | 1,7             | 0,1                     |

Результаты рангового дисперсионного анализа параметров ВСР

| Параметр ВСР         | Критерий Краскела – Уоллиса | $p$    | Медианный тест (общая медиана) | $\chi^2$ | $p$    |
|----------------------|-----------------------------|--------|--------------------------------|----------|--------|
| HR, уд/мин           | 59,98                       | 0,0000 | 86,31                          | 50,46    | 0,0000 |
| Mean, мс             | 59,98                       | 0,0000 | 695,1                          | 50,5     | 0,0000 |
| RMSSD                | 55,76                       | 0,0000 | 30,02                          | 48,11    | 0,0000 |
| pNN50 %              | 68,6                        | 0,0000 | 9,63                           | 60,95    | 0,0000 |
| SDNN                 | 31,87                       | 0,0000 | 52,62                          | 23,51    | 0,0000 |
| CV, %                | 18,24                       | 0,0004 | 7,50                           | 14,12    | 0,0027 |
| SI                   | 44,79                       | 0,0000 | 131,98                         | 37,12    | 0,0000 |
| TP, мс <sup>2</sup>  | 28,61                       | 0,0000 | 2293,6                         | 28,24    | 0,0000 |
| HF, мс <sup>2</sup>  | 54,68                       | 0,0000 | 522,19                         | 43,57    | 0,0000 |
| LF, мс <sup>2</sup>  | 12,62                       | 0,0055 | 960,16                         | 10,11    | 0,0179 |
| VLF, мс <sup>2</sup> | 23,12                       | 0,0000 | 332,75                         | 17,60    | 0,0005 |
| ULF, мс <sup>2</sup> | 11,84                       | 0,0079 | 210,79                         | 11,89    | 0,0078 |
| IC                   | 46,65                       | 0,0000 | 2,54                           | 31,46    | 0,0000 |

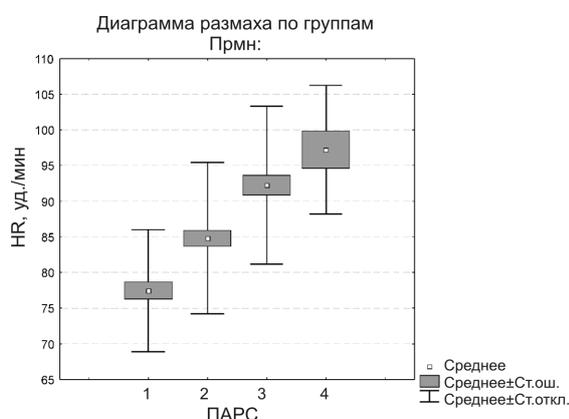


Рис. 1. Взаимосвязь частоты пульса (HR) и ПАРС: 1 – физиологическая норма; 2 – донозологические состояния; 3 – преморбидные состояния; 4 – срыв адаптации

выраженная активация регуляторных систем организма, поскольку групповая медиана показателя активности регуляторных систем (ПАРС) – 5 (4; 6) баллов при норме 1–3 балла, что соответствует состоянию выраженного напряжения регуляторных систем, в том числе повышению активности симпатико-адреналовой системы и системы «гипофиз – надпочечники». Это может быть следствием стресса, возникающего в условиях повышенной ментальной, эмоциональной нагрузки и хронического недосыпания при подготовке к зачетам и экзаменам [12]. Как показано в исследовании S.Y. Dong, M. Lee et al. [13], тестирование испытуемых с помощью ментальной арифметики увеличивает низкочастотные компоненты R–R и САД, то есть маркеры симпатической активности, и уменьшает высокочастотную составляющую изменчивости R–R-интервала – маркера парасимпатической активности.

Для того чтобы выявить, какие показатели ВСР максимально соотносятся со степенью напряжения регуляторных систем организма, весь массив данных анализировали с помощью рангового дисперсионного анализа, в результате установили, какие параметры ВСР наиболее информативны и имеют существенные различия в зависимости от величины ПАРС (табл. 2).

В качестве примера приведен рисунок, иллюстрирующий динамику частоты пульса (HR) в зависимости от величины ПАРС (рис. 1).

Анализ динамики параметров ВСР у студентов-медиков с разной массой тела показал, что в зависимости от градаций ИМТ имеются различия в параметрах ВСР (рис. 2).

По результатам рангового дисперсионного анализа параметров ВСР и ранжированных данных ИМТ студентов установлено, что по мере возрастания массы тела у испытуемых наблюдается снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции, о чем свидетельствует снижение RMSSD с 34,7 мс (25,8; 50,3) в группе с нормальным ИМТ до 20,7 (17,5; 27,8) в группе с ожирением I степени, мощности высокочастотной составляющей (PHF) с 28,2 (26,5; 41,4) до 18,2 (12,7; 27,4) и увеличение периода высокочастотной составляющей (THF) с 4,9 (3,4; 5,7) до 6,2 (5,8; 6,6). Еще одним важным параметром, отражающим степень преобладания недыхательных составляющих синусовой аритмии над дыхательными, является индекс централизации (IC). Вычисленный на основании мощности спектров высоко- и низкочастотного компонентов ВСР, он позволяет количественно оценить соотношение между центральным и автономным контурами регуляции сердечного ритма. Автономный контур связан с дыхательным компонентом синусовой аритмии и парасимпатической регуляцией, однако чем активнее включается в процесс управления центральный контур, тем в большей мере снижается амплитуда дыхательных волн, вегетативный гомеостаз смещается в сторону преобладания симпатической регуляции. В данном исследовании у студентов наблюдается увеличение степени централизации управления ритмом сердца по мере увеличения ИМТ, индекс централизации (IC)

онного анализа, в результате установили, какие параметры ВСР наиболее информативны и имеют существенные различия в зависимости от величины ПАРС (табл. 2).

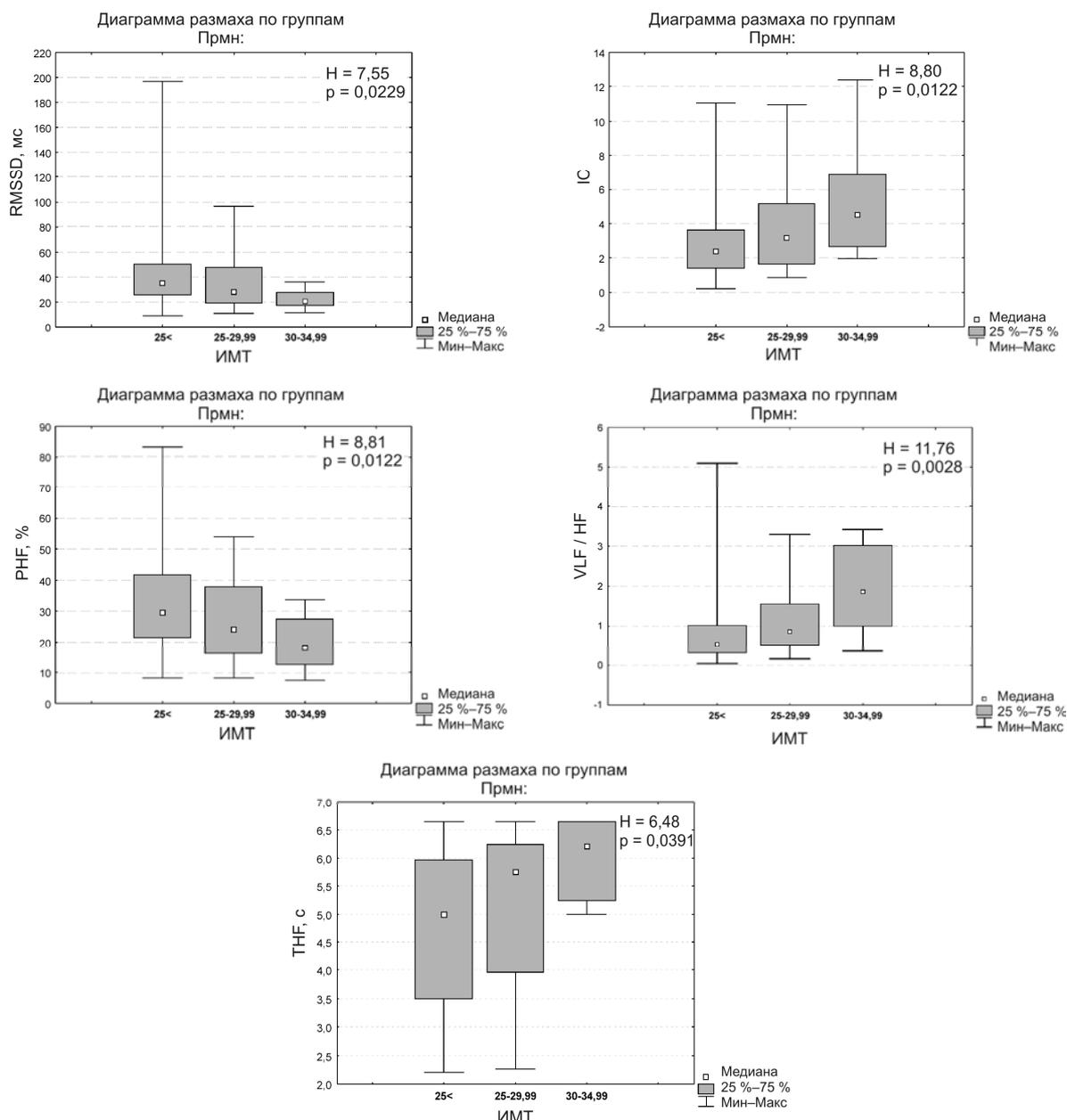


Рис. 2. Динамика параметров variability сердечного ритма (RMSSD, PHF, THF, IC) и VLF/HF в зависимости от величины ИМТ

возрастает с 2,5 (1,4; 3,8) в группе с нормальным ИМТ до 4,5 (2,9; 6,8) в группе с ожирением I степени. Последующий PostHoc-анализ показал, что параметры RMSSD, PHF, THF, IC имеют достоверные различия в группах с нормальным ИМТ и I степенью ожирения ( $p \leq 0,05$ ). Выявлено, что по мере повышения градации ИМТ увеличивается соотношение сверхнизкочастотного и высокочастотного компонентов ВСП (VLF/HF) (см. рис. 2) и составляет при нормальной массе тела 0,54 (0,32; 1,01); при избыточной – 0,87 (0,53; 1,56); при ожирении I степени – 1,87 (1,00; 3,02).

Подобная динамика VLF/HF свидетельствует о возрастании активности центрального контура регуляции сердечного ритма по сравнению с авто-

номным. Поскольку автономный контур представляет собой фактически контур парасимпатической регуляции, то увеличение централизации управления означает смещение вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатической регуляции.

Выявлено, что у студентов с ИМТ, соответствующим I степени ожирения, фиксируется максимальное значение мощности спектра сверхнизкочастотного компонента variability ритма (PVLf, %) – 29,3 % (25,6; 36,5) против 22,7 % (15,8; 27,04) относительно студентов с избыточной массой тела и 17,2 % (12,9; 23,5) относительно студентов с нормальной массой тела (рис. 3). Помимо того, что PVLf характеризует относительный уровень активности симпатического звена регуляции,

процессы терморегуляции, он может использоваться в качестве маркера степени связи автономных (сегментарных) уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе с гипофизарно-гипоталамическим и корковым уровнем. Более того, он является хорошим индикатором управления метаболическими процессами [14–16].

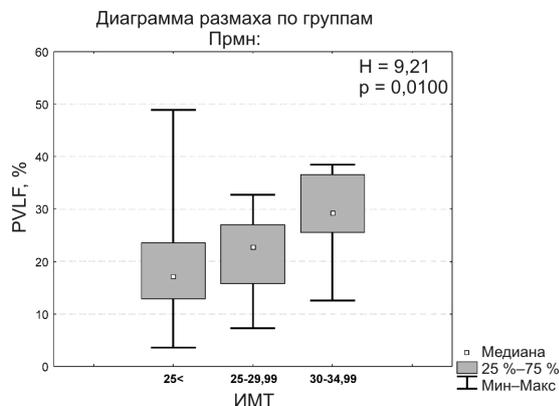


Рис. 3. Динамика мощности спектра сверхнизкочастотного компонента variability ритма (PVLf, %) в зависимости от ИМТ

Ожирение, как известно, является одним из значимых факторов риска возникновения и прогрессирования заболеваний. Ассоциация высоких значений ИМТ с общей смертностью подтверждается результатами метаанализов, описывающих J-образную функциональную связь этого фактора со смертностью и стратифицирующих ее низкий риск при ИМТ от 20,0 до 25 кг/м<sup>2</sup> [17, 18]. При этом сердечно-сосудистая патология занимает первое место в структуре нозологических единиц, ассоциированных с ожирением и избыточной массой тела, так как более двух третей смертей в мире, связанных с высоким ИМТ, являются случаями сердечно-сосудистой смерти [19]. Зависимость параметров ВСР, характеризующих активность вегетативной регуляции, от степени метаболических нарушений отмечена в исследовании В.А. Невзоровой, Е.А. Абрамова, притом, что структура нарушений углеводного обмена в исследуемых группах не различалась [20]. Вегетативную дисфункцию, выявленную у пациентов с метаболическим синдромом, связывают со степенью ожирения и прогнозируют развитие диабетической вегетативной нейропатии при дальнейшем прогрессировании метаболических нарушений. Необходимо отметить, что концепция метаболического синдрома (МС) как кластера факторов риска диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) претерпела некоторые эволюционные преобразования за последние годы. В частности, в работе S.I. Kseneva, E.V. Borodulina et al. [21] показано, что из-за МС частота сердечной вегетативной нейропатии достигает 37,5%. Отмечают, что вегетативная дисфункция нервной системы (наравне с инсулинорезистентностью) является одним из основных звеньев в развитии МС. Интеграция вегетативной дисфункции в патогенез МС создает возмож-

ность включения ряда нозологий в кластер МС [22]. Несмотря на обилие существующих шкал для оценки риска развития ССЗ (Фрамингемская шкала, PROCAM, SCORE, UKPDS, ULSAM и другие), ни одна из них не позволяет с надлежащей точностью прогнозировать риск развития ССЗ у молодых людей (18–35 лет) без клинических признаков атеросклероза, хотя попытки адаптировать некоторые из прогностических моделей к оценке риска развития ССЗ у лиц молодого возраста предпринимались неоднократно [23]. В связи с низкой вероятностью возникновения сердечно-сосудистых событий на ближайшем временном отрезке и меньшей выраженностью факторов риска у молодых лиц сложнее оценить абсолютный риск развития ССЗ. Юноши в целом больше подвержены риску развития ССЗ, чем девушки, поскольку стрессы вызывают у них изменение липидного состава крови в сторону атерогенности и увеличение АД [24, 25]. Помимо этого, ожирение у юношей является предиктором, обуславливающим возникновение атеросклероза коронарных артерий в 15% случаев [26].

Существующая проблема адекватной стратификации риска ССЗ у лиц молодого возраста диктует необходимость разработки прогностической модели с включением новых критериев, способной с существенной долей вероятности выявлять молодых лиц с высоким риском ССЗ для дальнейшего обследования и своевременного начала профилактических вмешательств, позволяя тем самым приблизиться к решению проблемы заболеваемости и смертности от ССЗ в старшем возрасте. В связи с этим на расширенном контингенте испытуемых требуются дальнейшие исследования параметров ВСР в качестве биомаркеров прогнозирования риска возникновения ССЗ.

**Выводы.** Комплексная оценка ВСР у студентов-медиков в предэкзаменационном периоде показала, что их организм находится в состоянии выраженного напряжения регуляторных систем вследствие повышения активности симпатико-адреналовой системы и системы «гипофиз – надпочечники». Интегральный уровень активности регуляторных систем существенно повышен за счет резкого увеличения активности центральных уровней регуляции.

На фоне возрастания массы тела у студентов наблюдается снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции, о чем свидетельствует снижение параметра RMSSD, мощности высокочастотного компонента и увеличение периода высокочастотного компонента. При этом степень централизации управления ритмом сердца возрастает, соответственно увеличивается индекс централизации и соотношение VLF/HF. В массиве кардиоинтервалов преобладают недыхательные составляющие синусовой аритмии над дыхательными, по мере снижения амплитуды дыхательных волн вегетативный гомеостаз смещается в сторону преобладания симпатической регуляции. При нарастании степени метаболических нарушений в группе студентов увеличивается мощность спектра сверхнизкочастотного компонента variability ритма, что позволяет использовать этот параметр в качестве индикатора

метаболических нарушений, увеличивающих риск возникновения сердечно-сосудистых событий.

Анализ параметров ВСП у студентов позволяет в режиме скрининга оценить адекватность адаптационных процессов в ответ на стрессорный фактор в виде ментальных и эмоциональных нагрузок в процессе обучения, получить информацию о состоянии ВНС. На основании этого можно планировать проведение профилактических и восстановительных мероприятий. Не-

обходимы дальнейшие исследования параметров ВСП в качестве биомаркеров прогнозирования риска возникновения ССЗ у студентов на расширенном контингенте испытуемых и внедрение их в широкую практику.

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

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

### Список литературы

1. Хетагурова Л.Г. Стресс (хрономедицинские аспекты). – Владикавказ: Проект-пресс, 2010. – 191 с.
2. Чибисов С.М., Рапопорт С.И., Благоднаров М.Л. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Изд-во РУДН, 2018. – 415 с.
3. Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students / L.S. Rotenstein, M.A. Ramos, M. Torre, J.B. Segal, M.J. Peluso, C. Guille, S. Sen, D.A. Mata // JAMA. – 2016. – Vol. 316, № 21. – P. 2214. DOI: 10.1001/jama.2016.17324
4. The association between chronotype and perceived academic stress to depression in medical students / F. Romo-Nava, S.A. Tafoya, J. Gutierrez-Soriano, Y. Osorio, P. Carriedo, B. Ocampo, R.I. Bobadilla, G. Heinze // Chronobiology international. – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 1359–1368. DOI: 10.1080/07420528.2016.1217230
5. Depressive symptoms and quality of life among Chinese medical postgraduates: a national cross-sectional study / X. Zhong, Y. Liu, J. Pu, L. Tian, S. Gui, X. Song, S. Xu, X. Zhou [et al.] // Psychology, Health & Medicine. – 2019. – Vol. 24, № 8. – P. 1015–1027. DOI: 10.1080/13548506.2019.1626453
6. Resilience, sleep quality and morningness as mediators of vulnerability to depression in medical students with sleep pattern alterations / S.A. Tafoya, V. Aldrete-Cortez, S. Ortiz, C. Fouilloux, F. Flores, A.M. Monterosas // Chronobiology International. – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 381–391. DOI: 10.1080/07420528.2018.1552290
7. A systematic review of depression and anxiety in medical students in China / Y. Mao, N. Zhang, J. Liu, B. Zhu, R. He, X. Wang // BMC Medical Education. – 2019. – Т. 327, № 19. – P. 13. DOI: 10.1186/s12909-019-1744-2
8. The prevalence and impact of depression among medical students: A nation-wide cross-sectional study in South Korea / M.S. Roh, H.J. Jeon, H. Kim, S.K. Han, B.-J. Hahm // Acad. Med. – 2010. – Vol. 85, № 8. – P. 1384–1390. DOI: 10.1097/acm.0b013e3181df5e43
9. Identifying medical students at risk of underperformance from significant stressors / T.J. Wilkinson, J.M. McKenzie, A.N. Ali, J. Rudland, F.A. Carter, C.J. Bell // BMC Medical Education. – 2016. – Vol. 43, № 16. – P. 9. DOI: 10.1186/s12909-016-0565-9
10. Оценка адаптационных возможностей организма и задачи повышения эффективности здравоохранения / В.М. Баранов, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева, В.М. Михайлов // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 25–29.
11. Баевский Р.М. Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. – М.: Слово, 2008. – 176 с.
12. Tafoya S.A., Aldrete-Cortez V. The Interactive Effect of Positive Mental Health and Subjective Sleep Quality on Depressive Symptoms in High School Students // Behavioral Sleep Medicine. – 2019. – Vol. 17, № 6. – P. 818–826. DOI: 10.1080/15402002.2018.1518226
13. Stress Resilience Measurement With Heart-Rate Variability During Mental And Physical Stress / S.Y. Dong, M. Lee, H. Park, I. Youn // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. – 2018. – № 2018. – P. 5290–5293. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8513531
14. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин, А.П. Гаврилушкин, П.Я. Довгалецкий, Ю.А. Кукушкин, Т.Ф. Миронова, Д.А. Прилуцкий [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 65–87.
15. Флейшман А.Н. Медленные колебания кардиоритма и феномены нелинейной динамики: классификация фазовых портретов, показателей энергетичности, спектрального и детрентного анализа // Материалы III Всероссийского симпозиума с международным участием и школы-семинара. – Новокузнецк: Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, 2001. – С. 49–61.
16. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. – 194 с.
17. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents / The Global BMI Mortality Collaboration, E. Di Angelantonio, S. Bhupathiraju, D. Wormser, P. Gao, S. Kaptoge, A. Berrington de Gonzalez, B. Cairns [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10046). – P. 776–786. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 30175-1
18. BMI and all-cause mortality: systematic review and nonlinear dose-response meta analysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants / D. Aune, A. Sen, M. Prasad, T. Norat, I. Janszky, S. Tonstad, P. Romundstad, L.J. Vatten // BMJ. – 2016. – № 353. – P. i2156. DOI: 10.1136/bmj.i2156
19. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / The GBD 2015 Obesity Collaborators, A. Afshin, M.H. Forouzanfar, M.B. Reitsma, P. Sur, K. Estep, A. Lee, L. Marczak // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, № 1. – P. 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoal614362
20. Невзорова В.А., Абрамов Е.А., Власенко А.Н. Особенности липидного спектра, вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома // Вестник аритмологии. – 2004. – № 36. – С. 27–30.
21. Mechanism Underlying the Formation of a Cluster of Metabolic Syndrome / S.I. Kseneva, E.V. Borodulina, V.V. Udut, V.P. Fisenko // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2020. – № 20. DOI: 10.2174/1871530319666191007115214

22. Вегетативная дисрегуляция в механизмах формирования проявлений метаболического синдрома / С.И. Ксенева, Е.В. Бородулина, О.Ю. Грифонова, В.В. Удут // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 4. – С. 119–124.
23. Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 37–47.
24. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study / K.A. Matthews, C.R. Katholi, H. McCreath, M.A. Whooley, D.R. Williams, S. Zhu, J.H. Markovitz // *Circulation*. – 2004. – № 110. – P. 74–78. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133415.37578.E4
25. Факторы риска развития атеросклероза у молодежи / В.Б. Матюшичев, В.Б. Шамратова, Г.С. Тупиневич, Г.Р. Гарифуллина // Гигиена и санитария. – 2008. – № 3. – С. 66–69.
26. McGill H.C., McMahan C.A. Starting earlier to prevent heart disease // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, № 17. – P. 2320–2322. DOI: 10.1001/jama.290.17.2320

Беляева В.А. Предэкзаменационный стресс как фактор риска нарушений функций сердечно-сосудистой системы у студентов с разным метаболическим статусом // *Анализ риска здоровью*. – 2020. – № 4. – С. 147–155. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.17

UDC 613.9: 378.172  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.17.eng

Read  
online



Research article

## STRESS BEFORE EXAMS AS A RISK FACTOR CAUSING FUNCTIONAL DISORDERS IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN STUDENTS WITH DIFFERENT METABOLIC STATUS

V.A. Belyayeva

Institute of Biomedical Investigations – the Affilliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, 22 Markusa Str., Vladikavkaz, 362027, Russian Federation

*Students who attend a medical HEE often face strain in their adaptation mechanisms when preparing for exams; it can create substantial preconditions for functional deregulation in body systems. The article outlines some results obtained via examining heart rate variability (HRV) in students of the 2nd and the 3<sup>rd</sup> year attending the North Ossetia State Medical Academy who had different metabolic status in a period prior to exams.*

*Our research goal was to assess the state of the vegetative nervous system and regulatory systems in students with different metabolic status (BMI < 25; BMI = 25–29.99; BMI = 30–34.99.) who had to face excess stress during preparation to exams. Heart rate intervals were registered during five minutes in an examined person being at rest. HRV parameters were analyzed in time and frequency domains.*

*We revealed that medical students had elevated activity of the sympathetic section in their vegetative nervous system (VNS) during a period prior to exams; in particular, it was apparent for the regulation system of the vasomotor center (PLF = 48.4 %). Students' bodies had apparent strain in their regulatory systems (SI = 177.5 a.u.). Total activity of the regulatory system was significantly elevated (TP = 2,293 msec<sup>2</sup>) due to central regulation levels. As students' BMI grew, there was a decrease in activity of the parasympathetic component in vegetative regulation and heart rate management became more centralized (IC = 3.2–4.5 a.u.). Students with Class 3 obesity had the maximum spectrum power of the superlow component in heart rate variability (PVLf = 29.3 %). HRV parameters analysis allows estimating whether adaptation processes in students' bodies are adequate during preparation to exams; it can be done in screening mode and provides an opportunity to perform timely prevention activities.*

**Key words:** stress, adaptation, risk factor, vegetative nervous system, heart rate variability, metabolic status, autonomous regulatory contour, central regulatory contour.

### References

1. Khetagurova L.G. Stress (khronomeditsinskie aspekty) [Stress (chronomedical aspects)]. Vladikavkaz, Izd-vo «Proekt-press» Publ., 2010, 191 p. (in Russian).
2. Chibisov S.M., Rapoport S.I., Blagonravov M.L. Khronobiologiya i khronomeditsina [Chronobiology and chronomedicine]. Moscow, RUDN Publ., 2018, 415 p. (in Russian).

© Belyaeva V.A., 2020

Viktoriya A. Belyayeva – Candidate of Biological Sciences, Chief researcher (e-mail: pursh@inbox.ru; tel.: +7 (906) 494-44-93; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8126-5275>).

3. Rotenstein L.S., Ramos M.A., Torre M., Segal J.B., Peluso M.J., Guille C., Sen S., Mata D.A. Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students. *JAMA*, 2016, vol. 316, no. 21, pp. 2214. DOI: 10.1001/jama.2016.17324
4. Romo-Nava F., Tafoya S.A., Gutierrez-Soriano J., Osorio Y., Carriedo P., Ocampo B., Bobadilla R.I., Heinze G. The association between chronotype and perceived academic stress to depression in medical students. *Chronobiology international*, 2016, vol. 33, no. 10, pp. 1359–1368. DOI: 10.1080/07420528.2016.1217230
5. Zhong X., Liu Y., Pu J., Tian L., Gui S., Song X., Xu S., Zhou X. [et al.]. Depressive symptoms and quality of life among Chinese medical postgraduates: a national cross-sectional study. *Psychology, Health & Medicine*, 2019, vol. 24, no. 8, pp. 1015–1027. DOI: 10.1080/13548506.2019.1626453
6. Tafoya S.A., Aldrete-Cortez V., Ortiz S., Fouilloux C., Flores F., Monterosas A.M. Resilience, sleep quality and morningness as mediators of vulnerability to depression in medical students with sleep pattern alterations. *Chronobiology International*, 2019, vol. 36, no. 3, pp. 381–391. DOI: 10.1080/07420528.2018.1552290
7. Mao Y., Zhang N., Liu J., Zhu B., He R., Wang X. A systematic review of depression and anxiety in medical students in China. *BMC Medical Education*, 2019, vol. 327, no. 19, 13 p. DOI: 10.1186/s12909-019-1744-2
8. Roh M.S., Jeon H.J., Kim H., Han S.K., Hahm B.-J. The prevalence and impact of depression among medical students: A nation-wide cross-sectional study in South Korea. *Acad. Med.*, 2010, vol. 85, no. 8, pp. 1384–1390. DOI: 10.1097/acm.0b013e3181df5e43
9. Wilkinson T.J., McKenzie J.M., Ali A.N., Rudland J., Carter F.A., Bell C.J. Identifying medical students at risk of under-performance from significant stressors. *BMC Medical Education*, 2016, vol. 43, no. 16, 9 p. DOI: 10.1186/s12909-016-0565-9
10. Baranov V.M., Baevskii R.M., Berseneva A.P., Mikhailov V.M. Evaluation of adaptive abilities of an organism and tasks of healthcare effectiveness increase. *Ekologiya cheloveka*, 2004, no. 6, pp. 25–29 (in Russian).
11. Baevskii R.M., Berseneva A.P. Vvedenie v donozologicheskuyu diagnostiku [Introduction to pre-nosologic diagnostics]. Moscow, Slovo Publ., 2008, 176 p. (in Russian).
12. Tafoya S.A., Aldrete-Cortez V. The Interactive Effect of Positive Mental Health and Subjective Sleep Quality on Depressive Symptoms in High School Students. *Behavioral Sleep Medicine*, 2019, vol. 17, no. 6, pp. 818–826. DOI: 10.1080/15402002.2018.1518226
13. Dong S.Y., Lee M., Park H., Youn I. Stress Resilience Measurement With Heart-Rate Variability During Mental And Physical Stress. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*, 2018, no. 2018, pp. 5290–5293. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8513531
14. Baevskii R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskii P.Ya., Kukushkin Yu.A., Mironova T.F., Prilutskii D.A. [et al.]. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem [Heart rate variability analysis when using different electrocardiography systems]. *Vestnik aritmologii*, 2002, no. 24, pp. 65–87 (in Russian).
15. Fleishman A.N. Medlennye kolebaniya kardioritma i fenomeny nelineinoy dinamiki: klassifikatsiya fazovykh portretov, pokazatelei energetiki, spektral'nogo i detrentnogo analiza [Slow fluctuations in heart rate and non-linear dynamics phenomena: classification of phase profiles, energy parameters, spectral and detrended analysis]. *Materialy III Vserossiiskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem i shkoly-seminara. Novokuznetsk, Nauchno-issledovatel'skii institute kompleksnykh problem gigiyeny i professional'nykh zabolevaniy SO RAMN Publ.*, 2001, pp. 49–61 (in Russian).
16. Fleishman A.N. Variabel'nost' ritma serdtsa i medlennye kolebaniya gemodinamiki. Nelineinye fenomeny v klinicheskoi praktike [Heart rate variability and slow fluctuations in hemodynamics. Non-linear phenomena in clinical practice]. Novosibirsk, Izd-vo SO RAN Publ., 2009, 194 p. (in Russian).
17. The Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E., Bhupathiraju S., Wormser D., Gao P., Kaptoge S., Berrington de Gonzalez A., Cairns B. [et al.]. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 2016, vol. 20, no. 388 (10046), pp. 776–786. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 30175-1
18. Aune D., Sen A., Prasad M., Norat T., Janszky I., Tonstad S., Romundstad P., Vatten L.J. BMI and all-cause mortality: systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. *BMJ*, 2016, no. 353, pp. i2156. DOI: 10.1136/bmj.i2156
19. The GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A., Marczak L. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 377, no. 1, pp. 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
20. Nevzorova V.A., Abramov E.A., Vlasenko A.N. Osobennosti lipidnogo spektra, variabel'nosti arterial'nogo davleniya i serdechnogo ritma u bol'nykh s klinicheskimi proyavleniyami metabolicheskogo sindroma [Peculiarities of lipid spectrum, blood pressure variability, and heart rate variability in patients with clinical signs of metabolic syndrome]. *Vestnik aritmologii*, 2004, no. 36, pp. 27–30 (in Russian).
21. Kseneva S.I., Borodulina E.V., Udut V.V., Fisenko V.P. Mechanism Underlying the Formation of a Cluster of Metabolic Syndrome. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2020, no. 20. DOI: 10.2174/1871530319666191007115214
22. Kseneva S.I., Borodulina E.V., Trifonova O.Yu., Udut V.V. Dysregulation of the autonomic nervous system in the mechanisms of metabolic syndrome development. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2018, vol. 33, no. 4, pp. 119–124 (in Russian). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-119-124
23. Zvolinskaya E.Yu., Aleksandrov A.A. Assessment of risk of cardiovascular diseases in persons of young age. *Kardiologiya*, 2010, no. 8, pp. 37–47 (in Russian).
24. Matthews K.A., Katholi C.R., McCreath H., Whooley M.A., Williams D.R., Zhu S., Markovitz J.H. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation*, 2004, no. 110, pp. 74–78. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133415.37578.E4
25. Matyushichev V.B., Shamratova V.B., Tupinevich G.S., Garifullina G.R. Risk factors of atherosclerosis in young people. *Gigiena i sanitariya*, 2008, no. 3, pp. 66–69 (in Russian).
26. McGill H.C., McMahan C.A. Starting earlier to prevent heart disease. *JAMA*, 2003, vol. 290, no. 17, pp. 2320–2322. DOI: 10.1001/jama.290.17.2320

Belyayeva V.A. Stress before exams as a risk factor causing functional disorders in the cardiovascular system in students with different metabolic status. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 147–155. DOI: 10.21668health.risk/2020.4.17.eng

Получена: 20.02.2020

Принята: 11.11.2020

Опубликована: 30.12.2020

УДК 616-097  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.18



Обзорная статья

## ВАНАДИЙ В СРЕДЕ ОБИТАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА НЕГАТИВНОЙ МОДИФИКАЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР

**О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, О.А. Казакова**

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

---

*Отражены результаты исследований по изучению влияния ванадия и его соединений, загрязняющих среду обитания человека, на нарушения состояния здоровья, ассоциированные с дисрегуляцией процесса клеточной гибели.*

*Актуальность исследований последних десятилетий по раскрытию механизмов апоптоза в условиях воздействия химических веществ техногенной природы обусловлена биологической значимостью этого феномена в системе приспособления организма к действию факторов среды.*

*Рассматриваются особенности механизмов апоптоза в условиях избыточного техногенного химического окружения соединениями ванадия. Проведен и представлен анализ научных материалов с формированием научной гипотезы в рамках данной тематики. Показан иммуномодулирующий эффект соединений ванадия, характеризующийся способностью модифицировать события апоптоза за счет смены режимов клеточной смерти (активация / ингибирование апоптоза), что обеспечивает адаптацию организма к изменяющимся условиям среды.*

*Узкий диапазон концентрации ванадия между его эссенциальностью и токсичностью предопределяет разнонаправленные изменения в запуске и завершении апоптоза. Так, индуцированная активация апоптоза способствует развитию аутоиммунных, иммунопролиферативных процессов, в то же время ингибирование клеточной гибели может вызывать иммунодефицитные состояния, воспалительные реакции, нейродегенеративные заболевания. Показано модифицирующее влияние соединений ванадия на регуляцию функции митохондрий, изменение соотношения фосфорилирования / дефосфорилирования белковых продуктов, дисбаланс свободнорадикальных процессов, что в итоге нарушает баланс про- и антиапоптотических сигналов в клетке. Мониторинг показателей апоптоза, характеризующих особенности клеточной гибели в условиях экспозиции ванадия и его соединений, позволит своевременно выявить риск формирования предболезни и предотвратить нанесение вреда здоровью.*

**Ключевые слова:** *риск, ванадий, среда обитания, клеточная гибель, механизм апоптоза, модификация митохондриальной активности, свободнорадикальное окисление, вред здоровью.*

---

Нанесение вреда здоровью в условиях техногенного химического окружения на ранних стадиях развития заболеваний реализуется при непосредственном участии иммунной системы. Иммунная система – одна из важнейших регуляторных систем, обеспечивающая адекватное приспособление организма к действию факторов среды обитания, в том числе и к химическим веществам различной природы. Клеточная гибель играет ключевую роль в иммунорегуляции. Клеточная гибель – процесс,

характеризующийся необратимыми нарушениями жизненно важных клеточных функций (в первую очередь синтез аденозинтрифосфата и сохранение окислительно-восстановительного гомеостаза), что приводит к потере целостности клеток (нарушение проницаемости плазматической мембраны или фрагментация клеток) [1]. Гибель клеток может быть регулируемой, генетически запрограммированной (regulated cell death – RCD) и случайной (accidental cell death – ACD). Регулируемая гибель

---

© Долгих О.В., Дианова Д.Г., Казакова О.А., 2020

**Долгих Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

**Дианова Дина Гумаровна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов клеточной диагностики отдела иммунобиологических методов диагностики (e-mail: dianovadina@rambler.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0170-1824>).

**Казакова Ольга Алексеевна** – младший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики отдела иммунобиологических методов диагностики (e-mail: chakina2011@yandex.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0114-3930>).

клеток – форма гибели клеток, которая возникает в результате активации одного или нескольких каскадов передачи сигнала и модулируется (регулируется) посредством фармакологических или генетических вмешательств. В понятие RCD входит апоптоз, аутофагия, аноиксис, пироптоз, партанотоз, некроптоз [2].

Апоптоз, эволюционно консервативный процесс, необходим для поддержания клеточного гомеостаза в организме. Апоптоз регулирует баланс между пролиферацией, дифференцировкой и элиминацией ненужных клеток. Случайная гибель клеток (ACD) – моментальная и неконтролируемая форма клеточной гибели, при которой наблюдается полное разрушение плазматической мембраны, обусловленное экстремальными физическими, химическими или механическими факторами. Традиционно некроз рассматривается как случайное и нерегулируемое клеточное событие.

Химические вещества различной природы в условиях современных социальных, экономических и экологических условиях являются источниками постоянной опасности нарушения здоровья. Ванадий является одним из факторов загрязнения среды обитания. Как гаптен, он негативно влияет на сердечно-сосудистую, дыхательную, репродуктивную системы, оказывая нейротоксический и иммунотоксический эффекты [3]. Достижения в области медицины, такие как создание ванадийсодержащих ортодонтических / ортопедических имплантатов и разработка антипаразитарных, противовирусных, антибактериальных, антитромботических, антигипертензивных, гиполипидемических, спермицидных, противотуберкулезных, противоопухолевых, противодиабетических препаратов диктуют необходимость решения дискуссионных вопросов о влиянии ванадия на иммунную систему [4–9]. Неблагоприятные последствия влияния на здоровье человека химических факторов среды обитания могут проявляться не только развитием иммунозависимых заболеваний, но и срывом адаптационных возможностей организма. Одной из причин дезадаптации в условиях воздействия химических веществ является нарушение процесса запрограммированной гибели клетки. Установлено, что различные металлы и органические соединения модифицируют механизмы клеточной гибели [10–12]. Вместе с тем анализ и обобщение литературных данных выявил ряд противоречий о влиянии факторов различной химической природы на процесс клеточной гибели.

Несмотря на значительное количество опубликованных работ о процессах реализации летальной программы клетки, нет научно обоснованного представления о модифицирующем влиянии ванадия на апоптоз. В представленной работе изучены особенности апоптоза в условиях воздействия ванадия.

Ванадий (гаптен) – биологически значимый элемент, который принимает участие во многих фи-

зиологических процессах [13–16]. Ванадий является ультрамикрэлементом и присутствует в следовых количествах во всех органах и тканях человека [9, 17]. В целом обобщенные данные показали, что содержание ванадия в организме составляет менее 10 нг/г массы тела [7]. В организме человека ванадий определяется в сердце, почках, печени, мозге, мышцах, костях, жировой ткани, семенниках, щитовидной железе, молозиве, грудном молоке, волосах [3, 7, 9, 18, 19].

Из окружающей среды в организм ванадий попадает главным образом через желудочно-кишечный тракт или бронхолегочную систему. В условиях производства не исключено попадание в организм ванадия и его соединений через кожу и слизистую оболочку глаз [20]. Показано, что ванадий, попавший в организм человека с пищей, в желудочно-кишечном тракте человека плохо абсорбируется (от 0,2 до 1,0 %). Большая часть ванадия, поступившая пероральным путем, превращается в труднорастворимый оксигидроксид ванадия (IV)  $VO(OH)_2$  и выводится с фекалиями, в связи с чем не представляет потенциальной опасности для человека [21]. Однако снижение общего потребления жиров, углеводов и белков может влиять на всасывание ванадия [7].

Основной путь поступления ванадия в организм – через респираторный тракт. Главной мишенью в условиях ингаляционного поступления в организм ванадия являются органы дыхательной системы. Показано, что после хронического воздействия ванадия  $0,28 \text{ мг/м}^3$  у мышей и крыс уже через два дня отмечались изменения легочной ткани, характеризующиеся воспалением, фиброзом, гиперплазией клеток бронхиолярного и альвеолярного эпителия [22].

Причиной нарушения здоровья взрослого и детского населения является воздействие на организм высоких концентраций ванадия в атмосферном воздухе, а также в воздухе рабочей зоны работающих [4, 8]. Размер ванадийсодержащих частиц и растворимость соединений ванадия являются важными факторами при определении скорости поглощения ванадия в дыхательных путях.

В ранее выполненных исследованиях показано, что ванадий, поступивший в организм человека, обуславливает изменения иммунологической реактивности и повышает генетическую вариативность в популяции. У работающих на металлургическом предприятии, особенностью которого является наличие полного цикла выпуска феррованадия, при идентификации ванадия в крови на уровне верхней границы референтных значений отмечается повышение до 37 % количества апоптотических клеток и лимфоцитов, экспрессирующих  $CD25^+$ -рецептор [13]. Гиперпродукция проапоптотических цитокинов и гиперэкспрессия раннего активационного маркера  $CD25$ , а также рост уровня Annexin V-позитивных лимфоцитов выявлены у обследуемых детей, проживающих в условиях хронического аэрогенного

воздействия  $V_2O_5$ , поступающего в атмосферный воздух с промышленными выбросами металлургических производств. Изучение полиморфизма генов в условиях экспозиции ванадия позволило выявить полиморфные изменения по гетерозиготному варианту генов цитохрома P450 (*CYP2D6rs38*), копропорфирингеназы (*CPOXrs1131857*), метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFRrs1801133*), пролиферации пероксисомы (*PPARG rs4253778*), отвечающих за 1-ю и 2-ю фазу детоксикации металлов. Например, частота мутантного гена *CYP2D6rs38* превышала аналогичный показатель в 4,3 раза относительно значений, идентифицированных у не экспонированных ванадием взрослых. У детей, экспонированных ванадием, полиморфные изменения характеризовались гетерозиготным полиморфизмом генов детоксикации и оксигенации (*CPOX*, сульфрансаминазы – *SULT1rs9282861*, глутатионтрансферазы – *GSTA4rs3756980*). Установлено, что у детей в условиях воздействия ванадия частота мутантного аллеля в четыре раза превышала аналогичную у не экспонированных ванадием детей.

Ванадий в организме в большей степени абсорбируется в форме ванадат-аниона, чем в форме ванадил-катиона. При ряде физиологических состояний ванадий в организме находится в виде ванадатов (степень окисления  $V^{5+}$ ), метаванадата ( $VO_3^{3-}$ ), и, вероятно, ортованадата ( $VO_4^{3-}$ ). Ванадий обладает способностью изменять степень окисления при переходе из одной среды в другую, что приводит к спонтанному переходу ванадила в ванадат и обратно. Скорость, с которой соединения ванадия трансформируются в организме, и виды, в которые он трансформируется, значительно влияют на процент поглощенного ванадия. Важной характеристикой ванадия является его способность к видообразованию, которое зависит от наличия в организме биологических или синтетических хелаторов, биогенных лигандов [23].

Попав в системный кровоток, ванадий связывается с белками плазмы, в частности с трансферрином и альбумином, низкомолекулярными лигандами, такими как цитрат, оксалат, лактат, фосфат, глицин, гистидин, а также с гемоглобином, и при высоких концентрациях – с иммуноглобулином G [6, 8, 24, 25]. В течение первых 24 ч после проникновения в организм содержание ванадия в крови снижается примерно на 30 % [26]. Между тем способность ванадатов заменять фосфаты в костной ткани приводит к накоплению и длительному сохранению ванадия в костях – более месяца [27].

Проникновение ванадия внутрь клетки происходит за счет транспортных структур мембраны (транспортёров, фосфатных или сульфат-ионных каналов) или рецепторопосредованного эндоцитоза [3]. Поскольку ванадий обладает высокой способностью изменять состояние окисления или обмениваться лигандами ( $H_2O$ ,  $CO$ ,  $H^+$ ,  $OH^-$ ,  $Cl^-$ ,  $PO_4^{3-}$  и др.) в зависимости от микроокружения, находя-

щиеся рядом молекулы могут оказывать значительное влияние на транспорт ванадия через клеточные мембраны. Внутриклеточное распределение ванадия зависит от соединения ванадия, попавшего в организм. В клетке при взаимодействии ванадия с глутатионом, аскорбиновой кислотой или никотинамидадениндинуклеотидом (NADH) происходит его восстановление от  $V^{5+}$  до  $V^{4+}$  [8, 9, 28]. При этом внутри клетки преобладает ванадил (четырёхвалентное состояние). Внутриклеточные окислители, такие как  $NAD^+$ ,  $O_2$  и  $O_2^{2-}$ , могут окислять ванадил обратно в ванадат [3]. Взаимопревращение между видами ванадия в клетке (в основном  $V^{4+}/V^{5+}$  и в меньшей степени в  $V^{3+}$ ) происходит постоянно. Различные компартменты клетки имеют различный pH, в связи с чем обладают неодинаковой способностью поглощать и накапливать ванадий [7]. Внутри клетки соединения ванадия могут либо оказывать прямое влияние на различные органеллы и изменять их функциональную активность, либо могут взаимодействовать с широким спектром белковых молекул и модифицировать внутриклеточные сигнальные каскады.

У мышей в условиях аэрогенного поступления ванадия (V) через 6 ч отмечался воспалительный процесс в легких, через 72 ч – значительное повышение апоптотических клеток. Абсорбируемый ванадий вызывал NADH-оксидазную активность митохондрий, отвечающих за реализацию апоптоза [28]. В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* установлен дозозависимый эффект ортованадата натрия ( $Na_3VO_4$ ) на анапластическую карциному щитовидной железы, который характеризовался остановкой клеточного цикла в фазе G2/M и снижением мембранного потенциала митохондрий ( $\Psi$ ) [29]. Доказано, что декаванадат, накапливаясь в митохондриях, изменяет активность антиоксидантных ферментов, а также вызывает деполяризацию митохондриальных мембран [30]. На клеточной линии человеческой холангиокарциномы (PC-1) показано, что  $V^{5+}$  вызывает ингибирование цепи переноса электронов и индукцию апоптоза, а также коллапс митохондриального потенциала ( $\Delta\Psi$ ) [4]. Обработка изолированных митохондрий печени крыс пятивалентным ванадием (диапазон концентраций 25–200 мкМ) вызывала высвобождение цитохрома из митохондрий [31]. Снижение мембранного потенциала митохондрий на 50 % происходило при инкубации клеток линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) в течение 72 ч с VO (250 мкг/мл) [32]. Кроме того, ванадий может напрямую влиять на внутреннюю мембрану митохондрий, что впоследствии может нарушать перенос электронов между дыхательными комплексами, вызывая избыточное образование активных форм кислорода (ROS) в митохондриях [33]. К значительной генерации ROS приводит активация p53. Следует отметить, что возможен переход части молекул самого p53 в митохондрию, что сопровождается выхо-

дом из митохондрии цитохрома (bcl-2 предотвращал эти эффекты) [34]. Показано взаимодействие между p53 и MAPK-каскадом в регуляции клеточного цикла. Установлена роль p53 в инициации некроза при непосредственном взаимодействии с белком митохондриального матрикса циклофилином D (CYPD), одного из компонентов митохондриальной поры [1]. Ванадий способен вызывать высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных депо, концентрации которого являются важным регулятором открытия митохондриальной поры [7]. Митохондрии и эндоплазматический ретикулум рассматриваются как емкостные кальциевые депо. Изменение уровня кальция в клетке приводит к активации / ингибированию различных клеточных механизмов, в том числе реализации механизмов клеточной гибели. Накапливаясь в лизосомах митохондрий, оксид ванадия (V)  $\text{V}_2\text{O}_5$  стимулировал запуск процесса аутофагии в клетках рака молочной железы (MCF-7) [14]. Экспериментально показано, что в зависимости от времени воздействия оксид ванадия в клетках культуры MCF-7 вызывал как прооксидантные эффекты, так и антиоксидантные свойства. Митохондриям принадлежит ключевая роль в контроле клеточного гомеостаза кальция и генерации ROS, что указывает на участие митохондрий в регуляции различных форм клеточной гибели. Именно на уровне митохондрии происходит «выбор» клеткой механизма реализации летальной программы (апоптоз, некроз). Инициация апоптоза происходит при умеренном повреждении мембран митохондрии, в то время как при значительных повреждениях митохондрии клетка гибнет по пути некроза.

Ванадий является элементом, который находится в различных состояниях окисления и участвует в реакциях, приводящих к образованию свободных радикалов. Независимо от источников происхождения и причин, вызвавших генерацию свободных радикалов, эти молекулярные частицы могут взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами, белками, липидами и углеводами. Дисфункция клетки, вызванная окислительным стрессом, часто ассоциирована с повреждениями ДНК, что может обуславливать гибель клетки. Международное агентство по изучению рака (МАИР) причисляет пятиокись ванадия к категории 2B – «вероятно канцерогенные для человека». Показано, что в системе *in vivo* ванадий вызывает разрыв отдельных нитей ДНК, хромосомные aberrации (структурные и численные) и окисление азотистых оснований [35]. В норме генетически дефектные клетки должны устраняться посредством апоптоза. Существует предположение о том, что недостаточность апоптоза приводит к злокачественной трансформации пораженных клеток и метастазированию опухолей. На клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека показано, что ванадий вызывает повреждение ядерной и митохондриальной ДНК и снижает жизнеспособность клеток [36]. Опосредованное негативное влияние

ванадия на ДНК в результате генерации активных форм кислорода характеризуется окислением дезоксирибозы, модификацией азотистых оснований, сшиванием и разрывами цепей. Однако другие исследователи отрицают канцерогенные свойства у ванадия [22, 37]. В зависимости от предлагаемой экспериментальной модели, концентрации ванадия и другие ванадийсодержащие химические соединения проявляют противоопухолевые или канцерогенные свойства [21, 38]. Очевидно, невосприимчивость клеток к апоптозу или угнетение данного процесса играют ключевую роль в развитии канцерогенеза.

Соединения ванадия и ванадий ингибируют активность  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -АТФазы,  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы. В зависимости от типа АТФаз наблюдается широкий диапазон их сродства к ванадату [39]. Показано, что относительно других ванадатов, наиболее мощным ингибитором  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы является декаванадат  $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$  [40]. АТФазы являются важнейшими регуляторами множества клеточных функций, в том числе клеточной гибели [41]. В частности неапоптотическая форма клеточной гибели аутолиз (autolysis) является критически зависимым от активности  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы [1]. Доказано наличие у аденозинтрифосфатаз сигнальной функции. Например, непосредственное взаимодействие между натрий-калиевой аденозинтрифосфатазой ( $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазой) и киназой Src-семейства инициирует фосфорилирование ряда сигнальных каскадов, контролирующих клеточную гибель. Установлено ингибирующее действие метаванадата и ортованадата на  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазу в нейрональных клетках, полученных из гиппокампа крыс [38].

Способность ванадата замещать фосфат указывает на их сходство между собой. Многие из полезных или вредных эффектов ванадата, по крайней мере частично, обусловлены схожестью между собой двух анионов. Ванадат и фосфат – это группы с тетраэдрической морфологией и почти сферическим распределением заряда во внешней сфере. Ванадат, таким образом, может легко заменить фосфат в таких ферментах, как фосфатазы и киназы [8]. Однако суммарный ионный заряд основных частиц, присутствующих при pH = 7, различен – два в случае фосфата и один в ванадате, что может привести к различным взаимодействиям с электрофильными группами. Наличие низколежащей d-орбитали и координационного числа больше четырех, обычно пять и шесть, ведет к одноэлектронному восстановлению ванадата. В результате повышается фиксация ванадатов с боковыми цепями аминокислотных остатков белков [42]. В физиологически значимых концентрациях отличительной особенностью ванадата от фосфата является состояние протонирования: при pH = 7 ванадат почти исключительно присутствует в своей дипротонированной форме, в то время как фосфат существует в виде смеси моно- и дигидрофосфат [8]. В условиях избыточного содержания ванадия в орга-

низме изменение активности ферментативных каскадов в клетке приводит к изменению проводимости апоптотического сигнала.

Протеинкиназы (фосфотрансферазы, киназы) и фосфатазы являются ферментами, катализирующими соответственно фосфорилирование (добавление фосфатной группы) и дефосфорилирование (удаление фосфатной группы) субстрата. В условиях экспозиции ванадием ингибирование или активация ферментов, участвующих в переносе фосфатной группы, достигается в результате антагонизма «ванадат – фосфат». Вследствие более прочного связывания ванадата, чем фосфат, с фосфатсодержащими ферментами, ванадат способен изменять активность ферментов фосфорилирования / дефосфорилирования. Киназы и фосфатазы отвечают за активность сигнальных путей, реализующих каскад физиологических эффектов, вследствие чего данные ферменты отвечают за регуляцию клеточных ответов. Дисбаланс фосфорилирования и дефосфорилирования может негативно влиять на жизненно важные для функционирования клетки процессы – выживание или гибель. Экспериментально установлено, что ванадат ингибирует активность фосфатаз [43]. Между тем ванадий не является специфическим ингибитором всех фосфатаз, механизмы ингибирования ванадийсодержащими химическими комплексами многих ферментов, катализирующих дефосфорилирование субстрата, остаются неясными [7]. Показано, что комплекс оксованадия (IV) ( $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{Glu})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$  ( $\text{Glu} = \text{glutamate}$ )) в диапазоне концентрации 0,21–0,37 мкМ инактивировал протеинтирозинфосфатазу 1В (PTP1B) [44]. PTP1B непосредственно взаимодействует с инсулиновым рецептором и дефосфорилирует тирозиновые остатки, являясь негативным регулятором инсулинового сигнального пути [3]. Сверхэкспрессия данного фермента отмечена при HER2-положительном типе рака. Протеинтирозинфосфатаза 1В опосредованно потенцирует активность Src (цитозольная тирозинкиназа, не связанная с рецептором). Отдельные соединения ванадия, в частности перванадаты, в низких концентрациях обладают окислительными свойствами и поэтому могут непосредственно активировать Src [45]. Src-киназы способны ингибировать протеазную активность каспазы-8 [46]. При инактивации каспаз FASL способен инициировать гибель клетки по пути некроза. Ванадий, изменяя активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, оказывает опосредованное влияние на Src. Через Src-киназу происходит активация факторов транскрипции, таких как AP-1 и NF- $\kappa$ B, а также митогенактивированных протеинкиназ (МАРК-киназы) и мембраносвязанных белков (Ras), участвующих в передаче сигнала Ras/МАРК-сигнального каскада. Посредством активации Ras/МАРК-киназного пути происходит передача сигнала с клеточной мембраны к ядру, тем самым оказывается влияние на экспрессию широкого спектра генов. Результатом такой активации протеинкиназного сигнального каскада

является изменение синтеза белковых продуктов, функциональной активности митохондрий и др. [47]. Также Ras является составной частью мультибелкового комплекса, регулирующего открытие пор мембраны митохондрии. При формировании данного комплекса молекула Ras поступает из цитоплазмы, тогда как белки семейства BCL-2 – изнутри. Ванадий, изменяя баланс между про- и антиапоптотическими членами семейства BCL-2, нарушая функциональную активность МАРК-киназного каскада и факторов транскрипции, а также повышая генерацию активных форм кислорода, модифицирует пути реализации механизмов гибели клетки и, таким образом, играет значимую роль в регуляции жизненного цикла клетки.

Ванадий и соединения ванадия вызывают дисбаланс в системе «окисление – антиокисление» посредством образования ROS. Активные формы кислорода являются ключевым звеном в инициации внутриклеточной сигнальной трансдукции и передачи сигналов на уровне отдельных молекул, вследствие чего значительно изменяют активность МАРК-киназных каскадов. Модификация фосфорилирования (активация или инактивация) MEK, ERK1/2, PI3K, p38, JNK ванадием модифицирует запуск и осуществление апоптоза [35]. Доказано влияние внутриклеточного белка p53 на активацию или инактивацию MEK, ERK1/2, PI3K, p38, JNK, TNF- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B [48]. Молекулярные перестройки в PI3K и МАРК каскадах под воздействием ванадия являются причиной изменения клеточной выживаемости. В результате ингибирования передачи сигнала через PI3K/Akt/mTOR каскад индуцируется FAS-опосредованный апоптоз [49]. Активность фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) прямо коррелировала с концентрацией ионов кальция. CD95 не обладает какой-либо ферментативной активностью, однако из-за способности образовывать межбелковые (белок – белок) взаимодействия способен активировать различные сигнальные пути [50]. FAS-индуцированные сигнальные каскады ведут к активации NF- $\kappa$ B, МАРК, инициации апоптоза или некроза [51]. Одним из иммуномодулирующих эффектов ERK1/2, фосфорилирование которой осуществляется рядом с клеточной мембраной, заключается в активации В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов [52]. CD25-рецептор является маркером ранней активации, CD95-рецептор – маркером поздней активации Т-лимфоцитов.

В исследованиях, где использовались фармакологические ингибиторы MEK1/2 киназ, доказано участие ERK1/2 в модификации функций митохондрий, участвующих в регуляции и амплификации апоптотического каскада. Чаще всего активация протеинкиназ семейства ERK ассоциирована с клеточным выживанием и стимуляцией пролиферации. ERK протеинкиназы способствуют прохождению клеточного цикла, инактивируя один из его ингибиторов – протеинкиназу MYT1. Сигнальный путь ERK может быть активирован в ответ на сигналы,

поступающие от рецепторов, связанных с G-белком, через рецепторную тирозинкиназу, T-клеточный рецептор, N-метил-D-аспартатный рецептор и рецепторы лектина C-типа [52]. Совокупность сигнальных каскадов образует сеть, в которой сигнальный путь ERK сообщается с различными сигнальными путями через множественные разветвления и коллатерали, а его регуляция осуществляется по принципу обратной связи и отношением киназа-субстрат [52].

Ряд исследователей продемонстрировали анти-апоптотический эффект ERK1/2, между тем другие – проапоптотический эффект [7, 53]. В эксперименте на линии клеток меланомного происхождения (A375) показано, что отдельные соединения ванадия (неорганический анион ванадат (V) и оксованадий (IV) комплекс [VO (1.2-диметил-3-гидрокси-4 (1)H) –пиридинон<sub>2</sub>]) в различных концентрациях (4,7 и 2,6 мкМ соответственно) вызывали апоптоз клеток и остановку клеточного цикла. Обработка данными ванадий-содержащими соединениями (четырёх- и пятивалентным ванадием) клеток линии A375 ингибировала фосфорилирование ERK примерно на 80 %, вызывая инактивацию киназ MAPK-каскада [54]. В клетках меланомы противоопухолевое действие ванадия обусловлено его способностью индуцировать апоптоз посредством генерации ROS. Экспериментально установлено, что добавление в культуру ванадия ( $V^{5+}$ ) 100 мкмоль/л<sup>-1</sup> снижало жизнеспособность эпителиальных клеток яйцевода. Между тем обработка культивируемых клеток SB203580 (ингибитор p38 MAPK) и U0126 (ингибитор ERK1/2) отменяла апоптоз-индуцирующее влияние ванадия [48]. Инкубация эпителиальных клеток яйцевода с ингибиторами MAPK увеличивала активность каталазы и глутатионпероксидазы (до 89 %), а также предотвращала увеличение концентрации малонового диальдегида. Показано, что окислительный стресс в эпителиальных клетках яйцевода, вызванный ванадием, частично обусловлен активацией p38 MAPK и JNK/Nrf2, что снижает экспрессию детоксицирующих ферментов 2-й фазы. Сигнальный каскад MEK/ERK регулирует экспрессию bcl-2, предотвращающего образования трансмембранных пор в митохондриях [55]. ROS опосредованно через ERK1/2 способны активировать каспазу-3, повышать экспрессию bak и bax. Будучи активированными, киназы ERK1/2 и JNK способны участвовать в координации работы редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE. Показано, что стимуляция p38 MAPK и JNK оказывает в большинстве случаев проапоптотическое воздействие. Установлено, что во многих типах клеток JNK активируется посредством FAS [56]. Между тем только при длительной активации JNK возможна инициация и осуществление апоптоза. В эксперименте показано, что p38 MAPK сигнальный каскад вовлечен в регуляцию факторов транскрипции – p53, NF-κB, Stat1, а также медиаторов апоптоза – bcl-2, Cdc25A [56]. Доказано уча-

стие p38 MAPK и JNK в регуляции активности FAS/FASL-системы. p38 MAPK играет важную роль в регуляции ранней экспрессии FASL и FAS-опосредованной активации каспаз. Активированные каспазы стимулируют JNK для дальнейшего усиления экспрессии FASL [57].

Аналитический обзор российских и зарубежных научных источников показал, что в настоящее время накоплен значительный материал о модифицирующем влиянии ванадия на активацию программы апоптоза. Между тем многие вопросы, касающиеся, возможно, новых механизмов запуска и изменения клеточной гибели ванадием, остаются дискуссионными. Ряд исследователей продемонстрировали апоптоз-индуцирующие свойства у ванадия и способность инициировать некроз [54, 58–60]. Однако другие ученые доказали способность ванадия ингибировать реализацию апоптоза [61]. Вместе с тем на современном этапе медико-биологических наук большинство авторов придерживается мнения, что в условиях воздействия ванадия апоптоз – это основной путь клеточной гибели [35]. При этом необходимо уточнить, что большая часть выполненных исследований, посвященных изучению модифицирующего влияния ванадия на механизмы апоптоза, выполнена на клеточных линиях опухолевых клеток.

В системе *in vivo* оксованадий в диапазоне концентраций от 1,0 до 5,0 мг/кг массы тела снижал уровень FAS-зависимого апоптоза [61]. Обработка SOV (ортованадат натрия), который относится к ингибиторам тирозинных фосфопротеинфосфатаз, независимо от дозы тормозила развитие апоптоза клеток оральной сквамозной клеточной (плоскоклеточной) карциномы (Cal27) [60]. Обработка V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> естественных киллеров (NK-92MI) вызывала гиперэкспрессию FAS, FASL и CD25. Иницированный ванадием процесс перекисного окисления липидов мембраны способствует изменению экспрессии мембранных рецепторов. Повышения уровня FAS-лиганда зарегистрировано при концентрации пентоксид ванадия на уровне 50 мМ, максимальные значения экспрессии CD95-антигена зафиксированы при концентрации 100 мМ, а CD25-антигена – 400 мМ [49]. Продемонстрировано ингибирование FAS-опосредованного апоптоза, обусловленного фосфорилированием протеинкиназы B (PKB), в условиях экспозиции комплексных соединений ванадия (IV) [48]. Дисбаланс антиапоптотических и проапоптотических членов семейства белков BCL-2, активация онкопротеина c-fos, расщепление Поли(АДФ-рибоза)PARP и дозозависимая активация апоптоза наблюдались при обработке ванадил сульфатом человеческих эпидермальных кератиноцитов (HaCaT) [62]. На клеточных линиях показана способность ванадия инициировать рецепторзависимый и p53-регулируемый апоптотический сигнал в клетке. Повышение активности инициаторной каспазы-8 в клеточной линии фибросаркомы мыши (L929) и уровня экспрессии p53

в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) вызывало добавление в культуры ванадия (IV) [59]. Ванадий, вызывая образование активных форм кислорода, запускал механизмы аутофагии, некроптоза и митотической катастрофы в клеточной линии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы (AsPC-1) [63]. В системе *in vitro* (суспензия лейкоцитов, полученная из периферической крови практически здоровых детей, экспонированных ванадием) ванадий при экспозиционной дозе 0,0005 мкг/см<sup>3</sup> вызывал клеточную гибель по механизму некроза. Наночастицы пентоксида ванадия (30–60 нм) ингибировали пролиферацию клеток меланомы (B16F10), карциномы легкого (A549), поджелудочной железы (PANC1). Интернализация V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, внутриклеточно генерируя ROS и вызывая активацию белка p53 и подавление белка сурвивина в раковых клетках, приводила к процессу апоптоза. Однако не отмечено выраженного цитотоксического эффекта ванадия по отношению к нормальным клеткам (культура фибробластических почечных клеток NRK-49F, клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека HEK 293, культура клеток яичников китайского хомячка CHO-K1) [64]. Очевидно, модифицирующее влияние ванадия на клеточную гибель зависит от многих составляющих: степени окисления ванадия, экспозиционной дозы, времени воздействия, видовой и органной принадлежности клеток, стадии

дифференцировки, стадии зрелости и функционального состояния клетки, что требует соответствующей интерпретации полученных результатов [13, 21, 27, 36, 44, 54, 58, 60].

Для полного понимания модифицирующего влияния ванадия на апоптоз необходимо дальнейшее углубленное изучение механизмов клеточной гибели с учетом фундаментальных закономерностей процесса, а также, принимая во внимание особенности реализации апоптоза, обусловленные влиянием гаптена. С целью экстраполяции воздействия ванадия на здоровый организм в перспективе существует необходимость экспериментального моделирования апоптоза не только на клетках опухолевых культур, но и более широкого использования в системе *in vitro* клеток или линий клеток здорового человека. Возможно, узкий диапазон концентрации ванадия между его эссенциальностью и токсичностью предопределяет разнонаправленные изменения в запуске и завершении апоптоза [16, 38]. В свою очередь, следует учитывать и особенности объекта (организма: возраст, пол, генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и т.д.; клетки: тканевая принадлежность, функциональная активность и т.д.), на который оказывает воздействие ванадий [3, 4, 7, 8, 31–33, 37, 48, 62, 63]. Гипотетический механизм клеточной гибели, модифицированный соединениями ванадия техногенной природы, представлен на рисунке.

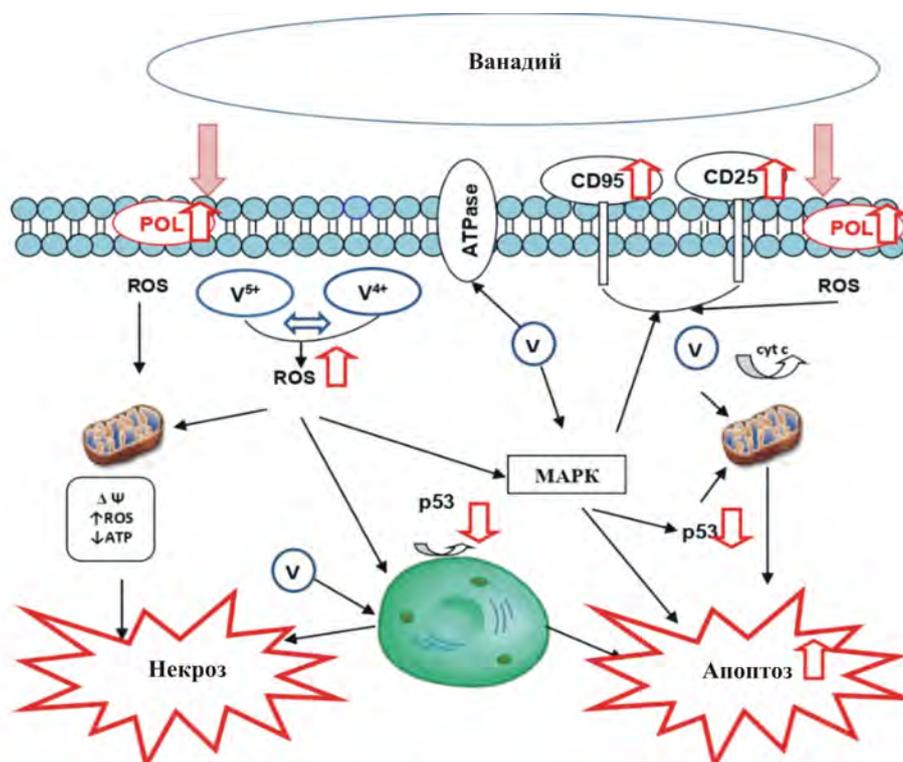


Рис. Гипотетический механизма клеточной гибели, модифицированный соединениями ванадия техногенной природы: POL – перекисное окисление липидов, MAPK – митогенаактивируемые протеинкиназные каскады; ROS – активные формы кислорода; cyt c – цитохром c; ΔΨ – коллапс митохондриального потенциала

Контроль клеточной популяции в многоклеточном организме – это важный биологический процесс, который дает возможность организму избавиться от потенциально опасных клеток. Активация апоптоза способствует развитию аутоиммунных, иммунопролиферативных процессов, ингибирование клеточной гибели может вызывать иммунодефицитные состояния, воспалительные реакции, нейродегенеративные заболевания. При воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду, увеличивается вероятность нарушения клеточной гибели. Особую озабоченность вызывает опасность для здоровья, которой подвергаются многие взрослые и дети по причине загрязнения среды обитания ванадием и его соединениями вследствие техногенной деятельности человека. Опасность ванадия определяется тем, что он обладает способностью модифицировать механизмы реализации апоптоза. Так, вызванное ванадием перекисное окисление липидов, имеющее цепной характер, приводит к изменениям биофизических свойств мембран (повышение проницаемости и изменение текучести), накоплению свободных радикалов и изменению мембранной рецепции. Внутри клеток соединения ванадия и ванадий при развитии метаболических реакций в различных клеточных компартментах также могут вызывать образование активных форм кислорода. ROS на уровне отдельных белковых молекул, действуя на них как ингибитор или актива-

тор, влияют на биохимические и физиологические механизмы внутриклеточной сигнализации. Иммуномодифицирующий эффект ванадия связан с блокированием / активированием активности ферментов путем создания комплексов с их субстратами и конкуренцией с фосфатом в фосфатсвязывающих сайтах ферментов, что в итоге формирует изменения звеньев внутриклеточных каскадов передач [9]. Очевидно, ванадий имеет значительный иммунотерапевтический потенциал, так как способен модифицировать процессы, приводящие к жизни или смерти клетки, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения и анализа молекулярных механизмов и сигнальных каскадов в условиях воздействия гаптена (ванадия). Мониторинг биологических показателей, определяющих клеточную гибель в условиях экспозиции ванадия и его соединений, дает возможность своевременно идентифицировать риск формирования предболезни и предотвратить нанесение вреда здоровью. Проведенный анализ научной литературы позволил выявить особенности и определить вероятные механизмы реализации сценария клеточной гибели в условиях окружения ванадием техногенного происхождения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

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

### Список литературы

1. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 / L. Galluzzi, I. Vitale, S.A. Aaronson, J.M. Abrams, D. Adam, P. Agostinis, E.S. Alnemri, L. Altucci [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 486–541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4
2. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015 / L. Galluzzi, J.M. Bravo-San Pedro, I. Vitale, S.A. Aaronson, J.M. Abrams, D. Adam, E.S. Alnemri, L. Altucci [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 58–73. DOI: 10.1038/cdd.2014.137
3. Zwolak I. Protective effects of dietary antioxidants against vanadium-induced toxicity: A Review // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – Vol. 7, № 2020. – P. 1490316. DOI: 10.1155/2020/1490316
4. Vanadium dioxide nanocoating induces tumor cell death through mitochondrial electron transport chain interruption / J. Li, M. Jiang, H. Zhou, P. Jin, K.M.C. Cheung, P.K. Chu, K.W.K. Yeung // *Global Challenges*. – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 1800058. DOI: 10.1002/gch2.201800058
5. Exploring oxidovanadium (IV) homoleptic complexes with 8-hydroxyquinoline derivatives as prospective antitrypanosomal agents / G. Scalese, I. Machado, I. Correia, J.C. Pessoa, L. Bilbao, L. Perez-Diaz, D. Gambino // *NJC*. – 2019. – № 45. – P. 17756–17773. DOI: 10.1039/c9nj02589h
6. Rehder D. Vanadium. Its role for humans // *Met. Ions Life Sci.* – 2013. – № 13. – P. 139–169. DOI: 10.1007/978-94-007-7500-8\_5
7. Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus / S. Treviño, A. Diaz, E. Sánchez-Lara, B.L. Sanchez-Gaitan, J.M. Perez-Aguilar, E. González-Vergara // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2019. – № 188. – P. 68–98. DOI: 10.1007/s12011-018-1540-6
8. Rehder D. The role of vanadium in biology // *Metallomics*. – 2015. – № 7. – P. 730–742. DOI: 10.1039/C4MT00304G
9. Воробьева Н.М., Федорова Е.В., Баранова Н.И. Ванадий: биологическая роль, токсикология и фармакологическое применение // *Биосфера*. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 77–96.
10. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Dianova D.G. Regulation of apoptotic signal by strontium in immunocytes // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 158–161. DOI: 10.1134/S1990747816010049
11. Heavy metals contaminating the environment of a progressive supranuclear palsy cluster induce tau accumulation and cell death in cultured neurons / C. Alquezar, J.B. Felix, E. McCandlish, B.T. Buckley, D. Caparros-Lefebvre, C.M. Karch, L.I. Golbe, A.W. Kao // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 569. – P. 12. DOI: 10.1038/s41598-019-56930-w
12. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis / K. Khorsandi, Z. Kianmehr, Z. Hosseinmardi, R. Hosseinzadeh // *Cancer Cell. Int.* – 2020. – Vol. 20, № 18. – P. 18. DOI: 10.1186/s12935-020-1100-y

13. Дианова Д.Г., Долгих О.В. Экспозиция ванадием как фактор негативной активации лимфоцитов // Уральский медицинский журнал. – 2012. – Т. 102, № 10. – С. 78–80.
14. Paradigm of Vanadium pentoxide nanoparticle-induced autophagy and apoptosis in triple-negative breast cancer cells / P.R.P. Suma, R.A. Padmanabhan, S.R. Ravindran, A.K.G. Velikkakath, C.D. Dekiwadia, W. Paul, S.J. Shenoy [et al.] // *BioRxiv*. – 2019. – № 18. – P. 33. DOI: 10.1101/810200
15. MacGregor J.A., White D.J., Williams A.L. The limitations of using the NTP chronic bioassay on vanadium pentoxide in risk assessments // *Regul Toxicol Pharmacol*. – 2020. – № 113. – P. 104650. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104650
16. Adam M.S.S., Elsayw H. Biological potential of oxo-vanadium salicylediene amino-acid complexes as cytotoxic, antimicrobial, antioxidant and DNA interaction // *J. Photoch. Photobio. B*. – 2018. – № 184. – P. 34–43. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.05.002
17. Ванадийсодержащие соединения: химия, синтез, инсулиномиметические свойства / Е.В. Федорова, А.В. Бурякина, Н.М. Воробьева, Н.И. Баранова // *Биомедицинская химия*. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 416–429.
18. Estimation of the daily soil/dust (SD) ingestion rate of children from Gansu Province, China via hand-to-mouth contact using tracer elements / J. Ma, L.B. Pan, Q. Wang, C.Y. Lin, X.L. Duan, H. Hou // *Environ. Geochem. Health*. – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 295–301. DOI: 10.1007/s10653-016-9906-1
19. Occurrence of selected elements (Ti, Sr, Ba, V, Ga, Sn, Tl, and Sb) in deposited dust and human hair samples: implications for human health in Pakistan / S.A.M.A.S. Eqani, Z.I. Tanveer, C. Qiaoqiao, A. Cincinelli, Z. Saqib, S.I. Mulla, N. Ali, I.A. Katsoyiannis [et al.] // *ESPR*. – 2018. – Vol. 25, № 13. – P. 12234–12245. DOI: 10.1007/s11356-017-0346-y
20. Пятиконнова А.М., Поздняков А.М., Саркитов Ш.С. Токсическое действие ванадия и его соединений // *Успехи современного естествознания*. – 2013. – № 9. – С. 120.
21. Biochemical and medical importance of vanadium compounds / J. Korbecki, I. Baranowska-Bosiacka, I. Gutowska, D. Chlubek // *Acta. Biochim. Pol.* – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 195–200.
22. Toxicological review of vanadium pentoxide (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) (CAS No. 1314-62-1). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2011. – P. 210.
23. Why antidiabetic vanadium complexes are not in the pipeline of «big pharma» drug research? A Critical Review / T. Scior, J.A. Guevara-Garcia, Q.T. Do, P. Bernard, S. Lauferd // *Curr Med. Chem*. – 2016. – Vol. 23, № 25. – P. 2874–2891. DOI: 10.2174/0929867323666160321121138
24. On the transport of vanadium in blood serum / D. Sanna, M. Serra, G. Micera, E. Garrriba // *Inorg. Chem*. – 2009. – Vol. 48, № 13. – P. 5747–5757. DOI: 10.1021/ic802287s
25. Speciation of potential anti-diabetic vanadium complexes in real serum samples / D. Sanna, M. Serra, G. Micera, E. Garrriba // *J. Inorg. Biochem*. – 2017. – № 173. – P. 2–65. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.04.023
26. Vivo complexes with antibacterial quinolone ligands and their interaction with serum proteins / D. Sanna, V. Ugone, G. Sciortino, P. Buglyó, Z. Bihari, P.L. Parajdi Losonczi, E. Garrriba // *Dalton Trans*. – 2018. – Vol. 47, № 7. – P. 2164–2182. DOI: 10.1039/c7dt04216g
27. Rehder D. The (Biological) Speciation of Vanadate (V) as Revealed by 51V NMR – A Tribute on Lage Pettersson and His Work // *J. Inorg. Biochem*. – 2015. – Vol. 147. – P. 25–31. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.014
28. Vanadium-induced apoptosis and pulmonary inflammation in mice: role of reactive oxygen species / L. Wang, D. Medan, R. Mercer, D. Overmiller, S. Leonard, V. Castranova, X. Shi, M. Ding [et al.] // *J. Cell. Physiol*. – 2003. – Vol. 195, № 1. – P. 99–107. DOI: 10.1002/jcp.10232
29. Sodium orthovanadate inhibits growth and triggers apoptosis of human anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro and in vivo / Q.Y.W. Jiang, D. Li, M. Gu, K. Liu, L. Dong, C. Wang, H. Jiang, W. Dai // *Oncol. Lett*. – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 4255–4262. DOI: 10.1016/S0168-8278 (00) 80101-4
30. Irving E., Stoker A.W. Vanadium compounds as PTP inhibitors // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22, № 12. – P. 2269. DOI: 10.3390/Molecules22122269
31. Toxicity of vanadium on isolated rat liver mitochondria: A new mechanistic approach / M.-J. Hosseini, F. Shaki, M. Ghazi-Khansari, J. Pourahmad // *Metallomics*. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 152–156. DOI: 10.1039/c2mt20198d
32. Toxicity of native and oxovanadium (IV/V) galactomannan complexes on HepG2 cells is related to impairment of mitochondrial functions / M.M. Cunha-de Padua, S.M.S.C. Cadena, C.L.O. Petkowicz, G.R. Martinez, M. Merlin-Rocha, A.L. Merce, G.R. Noleto // *Carbohydrate Polymers*. – 2017. – Vol. 1, № 173. – P. 665–675. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.06.027
33. Vanadium compounds induced mitochondria permeability transition pore (PTP) opening related to oxidative stress / Y. Zhao, L. Ye, H. Liu, Q. Xia, Y. Zhang, X. Yang, K. Wang // *J. Inorg. Biochem*. – 2010. – Vol. 104, № 4. – P. 371–378. DOI: 10.1016/j.jinorgbio
34. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения / А.С. Дятлова, А.В. Дудков, Н.С. Линькова, В.Х. Хавинсон // *Успехи современной биологии*. – 2018. – Т. 138, № 2. – С. 126–137.
35. Oxidative stress and vanadium [Электронный ресурс] / M. Rojas-Lemus, P. Bizarro-Nevares, N. López-Valdez, A. González-Villalva, G. Guerrero-Palomo, M.E. Cervantes-Valencia, O. Tavera-Cabrera, N. Rivera-Fernández [et al.] // *IntechOpen*. – 2020. – URL: <https://www.intechopen.com/online-first/oxidative-stress-and-vanadium> (дата обращения: 29.09.2020).
36. In vitro study of the protective effect of manganese against vanadium-mediated nuclear and mitochondrial DNA damage / L. Rivas-García, J.L. Quiles, L.A. Varela, M. Arredondo, P. Lopez, A.R. Dieguez, P. Aranda, J. Llopis [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2019. – № 135. – P. 110900. DOI: 10.1016/j.fct.2019.110900
37. Vanadium pentoxide: Use of relevant historical control data shows no evidence for carcinogenic response in F344/N rats / T.B. Starr, J.A. Macgregor, K.D. Ehman, A.I. Kikiforov // *Regul. Toxicol. Pharmacol*. – 2012. – Vol. 64, № 1. – P. 155–160. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.06.017
38. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology / K. Gruzewska, A. Michno, T. Pawelczyk, H. Bielarczyk // *J. Physiol. Pharmacol*. – 2014. – Vol. 65, № 5. – P. 603–611.

39. An EXAFS Approach to the Study of Polyoxometalate-Protein Interactions: The Case of Decavanadate-Actin / M.P.M. Marques, D. Gianolio, S. Ramos, L.A.E. Batista de Carvalho, M. Aureliano // *Inorg Chem.* – 2017. – Vol. 56, № 18. – P. 10893–10903. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b01018
40. Rb (+) occlusion stabilized by vanadate in gastric H(+)/K(+)-ATPase at 25 °C / M.R. Montes, A.J. Spiaggi, J.L. Monti, F. Cornelius, C. Olesen, P.J. Garrahan, R.C. Rossi // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1808, № 1. – P. 316–322. DOI: 10.1016/j.bbamem.2010.08.022
41. Silencing of proteasome 26S subunit ATPase 2 regulates colorectal cancer cell proliferation, apoptosis, and migration / J. He, J. Xing, X. Yang, C. Zhang, Y. Zhang, H. Wang, X. Xu, H. Wang [et al.] // *Chemotherapy.* – 2019. – Vol. 64, № 3. – P. 146–154. DOI: 10.1159/000502224
42. Inhibitory effects of decavanadate on several enzymes and *Leishmania tarentolae in vitro* / T.L. Turner, V.H. Nguyen, C.C. McLauchlan, Z. Dymon, B.M. Dorsey, J.D. Hooker, M.A. Jones // *J. Inorg. Biochem.* – 2011. – № 108. – P. 96–104. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.09.009
43. Vanadium-phosphatase complexes: Phosphatase inhibitors favor the trigonal bipyramidal transition state geometries / C.C. McLauchlan, B.J. Peters, G.R. Willsky, D.C. Crans // *Coord. Chem. Rev.* – 2015. – Vol. 301–302, № 15. – P. 163–199. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.12.012
44. Inhibition protein tyrosine phosphatases by an oxovanadium glutamate complex, Na<sub>2</sub>[VO (Glu)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OH)] (Glu = glutamate) / L. Lu, S. Wang, M. Zhu, Z. Liu, M. Guo, S. Xing, X. Fu // *Biometals.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 1139–1147. DOI: 10.1007/s10534-010-9363-8
45. Vanadium compounds as pro-inflammatory agents: effects on cyclooxygenases / J. Korbecki, I. Baranowska-Bosiacka, I. Gutowska, D. Chlubek // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 12648–12668. DOI: 10.3390/ijms160612648
46. CD95/FAS, Non-apoptotic signaling pathways, and kinases / M.L. Gallo, A. Poissonnier, P. Blanco, P. Legembre // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 27, № 8. – P. 1216. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01216
47. Lingrel J.B. The physiological significance of the cardiotoxic steroid/ouabainbinding site of the Na, K-ATPase // *Annu. Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72, № 72. – P. 395–412. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135725
48. Vanadate oxidative and apoptotic effects are mediated by the MAPK-Nrf2 pathway in layer oviduct magnum epithelial cells / J. Wang, X. Huang, K. Zhang, X. Mao, X. Ding, Q. Zeng, S. Bai, Y. Xuan [et al.] // *Metallomics.* – 2017. – Vol. 9, № 11. – P. 1562–1575. DOI: 10.1039/c7mt00191f
49. Vanadium pentoxide prevents NK-92MI cell proliferation and IFN $\gamma$  secretion through sustained JAK3 phosphorylation / F. Gallardo-Vera, D. Diaz, M. Tapia-Rodriguez, G.T. Fortoul, F. Masso, E. Rendon-Huerta, L.F. Montañó // *J. of Immunotoxicol.* – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 27–37. DOI: 10.3109/1547691X.2014.996681
50. Guegan J.-P., Legembre P. Nonapoptotic functions of FAS/CD95 in the immuneresponse // *FEBS.* – 2018. – Vol. 285, № 5. – P. 809–827. DOI: 10.1111/febs.14292
51. Activation of the NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways contributes to the inflammatory responses, but not cell injury, in IPEC-1 cells challenged with hydrogen peroxide / K. Xiao, C. Liu, Z. Tu, Q. Xu, S. Chen, Y. Zhang, X. Wang, J. Zhang [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – № 2020. – P. 5803639. DOI: 10.1155/2020/5803639
52. Comprehensive analysis of ERK1/2 substrates for potential combination immunotherapies / L. Yang, L. Zheng, W.J. Chng, J.L. Ding // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2019. – Vol. 40, № 11. – P. 897–910. DOI: 10.1016/j.tips.2019.09.005
53. Wortzel I., Seger R. The ERK cascade: distinct functions within various subcellular organelles // *Genes Cancer.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 195–209. DOI: 10.1177/1947601911407328
54. Antiproliferative activity of vanadium compounds: effects on the major malignant melanoma molecular pathways / M. Pisano, C. Arru, M. Serra, G. Galleri, D. Sanna, E. Garrirba, G. Palmieri, C. Rozzo // *Metallomics.* – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 1687–1699. DOI: 10.1039/C9MT00174C
55. MAP kinases and prostate cancer / G. Rodriguez-Berriguete, B. Fraile, P. Martinez-Onsurbe, G. Olmedilla, R. Paniagua, M. Royuela // *J. Signal. Transduction.* – 2012. – № 2012. – P. 169170. DOI: 10.1155/2012/169170
56. Мисюрин В.А. Структура и свойства основных рецепторов и лигандов внешнего пути апоптоза // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 23–30.
57. Regulation of FAS Ligand expression during activation-induced cell death in T cells by p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase / B.J. Zhang, J.-X. Gao, K. Salojin, Q. Shao, M. Grattan, C. Meagher, D.W. Laird, T.L. Delovitch // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 191, № 6. – P. 1017–1030. DOI: 10.1084/jem.191.6.1017
58. Sodium orthovanadate inhibits growth and triggers apoptosis of human anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro and in vivo / Q.Y.W. Jiang, D. Li, M. Gu, K. Liu, L. Dong, C. Wang, H. Jiang, W. Dai // *Oncol. Lett.* – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 4255–4262. DOI: 10.3892/ol.2019.10090
59. Vanadium complex induced apoptosis in hepg2 cells by the up-regulation of p53, p21, and caspase-8 / H.B. Aliabad, S.K. Falahati-Pour, H. Ahmadirad, M. Mohamadi, M.R. Hajizadeh, G. Bakhshi, M. Mahmoodi // *WCRJ.* – 2019. – № 6. – P. e1293. DOI: 10.32113/wcrj\_20195\_1293
60. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway by a vanadyl compound mediates its neuroprotective effect in mouse brain ischemia / N. Shioda, T. Ishigami, F. Han, S. Moriguchi, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, K. Fukunaga // *Neuroscience.* – 2007. – Vol. 148, № 1. – P. 221–229. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.05.040
61. Vanadium-induced apoptosis of HaCaT cells is mediated by c-fos and involves nuclear accumulation of clusterin / S. Markopoulou, E. Kontargiris, C. Batsi, T. Tzavaras, I. Trougakos, D.A. Boothman, E.S. Gonos, E. Kolettas // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276, № 14. – P. 3784–3799. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07093.x
62. Халил А., Джемесон М. Ортованадат натрия ингибирует пролиферацию и запускает апоптоз в клетках оральной сквамозной клеточной карциномы *in vitro* // *Биохимия.* – 2017. – Т. 82, № 2. – С. 258–265.
63. New oxidovanadium (IV) coordination complex containing 2-methylnitritotriacetate ligands induces cell cycle arrest and autophagy in human pancreatic ductal adenocarcinoma cell lines / S. Kowalski, D. Wyrzykowski,

S. Hac, M. Rychlowski, M.W. Radomski, I. Inkielewicz-Stepniak // IJMS. – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 261. DOI: 10.3390/ijms20020261

64. Anti-angiogenic vanadium pentoxide nanoparticles for the treatment of melanoma and their in vivo toxicity study / S. Das, A. Roy, A.K. Barui, M.M.A. Alabbasi, M. Kuncha, R. Sistla, B. Sreedhar, C.R. Patra // Nanoscale. – 2020. – Vol. 12, № 14. – P. 7604–7621. DOI: 10.1039/d0nr00631a

*Долгих О.В., Дианова Д.Г., Казакова О.А. Ванадий в среде обитания как фактор риска негативной модификации клеточной гибели: научный обзор // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 156–169. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.18*

UDC 616-097

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.18.eng



Review

## VANADIUM IN THE ENVIRONMENT AS A RISK FACTOR CAUSING NEGATIVE MODIFICATION OF CELL DEATH (SCIENTIFIC REVIEW)

**O.V. Dolgikh, D.G. Dianova, O.A. Kazakova**

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

*The review dwells on results obtained via examinations that focused on effects produced by vanadium and its compounds contaminating the environment on health disorders related to cell death deregulation.*

*Research works that have been performed over the last decades and focused on revealing the essence of apoptosis mechanism under exposure to technogenic chemicals are truly vital due to this phenomenon having great biological significance within a system of a body trying to adapt to influences exerted by environmental factors.*

*The present work focuses on apoptosis peculiarities under exposure to excess technogenic concentrations of vanadium compounds. Published research works have been analyzed, analysis results are outlined, and a scientific hypothesis has been formulated within the subject matter. We have described an immune-modulating effect produced by vanadium compounds that is able to modify apoptosis events due to changes in cell death modes (apoptosis activation/inhibition) and it provides body adaptation to changing environmental conditions.*

*A range in vanadium concentrations between essential and toxic ones predetermines multi-directional changes in apoptosis induction and completion. Thus, induced apoptosis activation makes for development of autoimmune and immune-proliferative processes; at the same time, cell death inhibition can result in immune deficiency, inflammatory reactions, and neurodegenerative diseases. It was shown that vanadium compounds produced modifying effects on mitochondrial functions regulation, changes in phosphorylation/dephosphorylation ratio in protein products, and imbalance in free radical processes; all this ultimately disrupts a balance between pro- and anti-apoptotic signals in a cell. Monitoring over apoptosis parameters that characterize cell death under exposure to vanadium and its compounds will allow timely detecting risks of pre-nosology state occurrence and prevent damage to health.*

**Key words:** risk, vanadium, environment, cell death, apoptosis mechanism, mitochondrial activity modification, free radical oxidation, damage to health.

© Dolgikh O.V., Dianova D.G., Kazakova O.A., 2020

**Oleg V. Dolgikh** – Doctor of Medical Science, Head of the Department for Immune-Biological Diagnostic Procedures (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

**Dina G. Dianova** – Doctor of Medical Science, Senior researcher at the Laboratory for Cellular Diagnostics of the Department for Immune-Biological Diagnostic Procedures (e-mail: dianovadina@rambler.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0170-1824>).

**Olga A. Kazakova** – Junior researcher at the Laboratory for Immune Genetics of the Department for Immune-Biological Diagnostic Procedures (e-mail: chakina2011@yandex.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0114-3930>).

## References

1. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E.S., Altucci L. [et al.]. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell. Death & Differentiation*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 486–541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4
2. Galluzzi L., Bravo-San Pedro J.M., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Alnemri E.S., Altucci L. [et al.]. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell. Death & Differentiation*, 2015, vol. 22, no. 1, pp. 58–73. DOI: 10.1038/cdd.2014.137
3. Zwolak I. Protective effects of dietary antioxidants against vanadium-induced toxicity: A Review. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020, vol. 7, no. 2020, pp. 1490316. DOI: 10.1155/2020/1490316
4. Li J., Jiang M., Zhou H., Jin P., Cheung K.M.C., Chu P.K., Yeung K.W.K. Vanadium dioxide nanocoating induces tumor cell death through mitochondrial electron transport chain interruption. *Global Challenges*, 2019, vol. 3, no. 3, pp. 1800058. DOI: 10.1002/gch2.201800058
5. Scalese G., Machado I., Correia I., Pessoa J.C., Bilbao L., Perez-Diaz L., Gambino D. Exploring oxidovanadium (IV) homoleptic complexes with 8-hydroxyquinoline derivatives as prospective antitrypanosomal agents. *NJC*, 2019, no. 45, pp. 17756–17773. DOI: 10.1039/c9nj02589h
6. Rehder D. Vanadium. Its role for humans. *Met. Ions Life Sci*, 2013, no. 13, pp. 139–169. DOI: 10.1007/978-94-007-7500-8\_5
7. Treviño S., Díaz A., Sánchez-Lara E., Sanchez-Gaitan B.L., Perez-Aguilar J.M., González-Vergara E. Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. *Biol. Trace. Elem. Res*, 2019, no. 188, pp. 68–98. DOI: 10.1007/s12011-018-1540-6
8. Rehder D. The role of vanadium in biology. *Metallomics*, 2015, no. 7, pp. 730–742. DOI: 10.1039/C4MT00304G
9. Vorob'eva N.M., Fedorova E.V., Baranova N.I. Vanadium: Its biological role, toxicology, and pharmacological applications. *Biosfera*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 77–96 (in Russian).
10. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Dianova D.G. Regulation of apoptotic signal by strontium in immunocytes. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 2016, vol. 10, no. 2, pp. 158–161. DOI: 10.1134/S1990747816010049
11. Alquezar C., Felix J.B., McCandlish E., Buckley B.T., Caparros-Lefebvre D., Karch C.M., Golbe L.I., Kao A.W. Heavy metals contaminating the environment of a progressive supranuclear palsy cluster induce tau accumulation and cell death in cultured neurons. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no. 569, pp. 12. DOI: 10.1038/s41598-019-56930-w
12. Khorsandi K., Kianmehr Z., Hosseinmardi Z., Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell. Int*, 2020, vol. 20, no. 18, pp. 18. DOI: 10.1186/s12935-020-1100-y
13. Dianova D.G., Dolgikh O.V. Exposure of vanadium as a factor of adverse activation of lymphocytes. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2012, vol. 102, no. 10, pp. 78–80 (in Russian).
14. Suma P.R.P., Padmanabhan R.A., Telukutla S.R., Ravindran R., Velikkakath A.K.G., Dekiwadia C.D., Paul W., Shenoy S.J. [et al.]. Paradigm of Vanadium pentoxide nanoparticle-induced autophagy and apoptosis in triple-negative breast cancer cells. *bioRxiv*, 2019, no. 18, pp. 33. DOI: 10.1101/810200
15. MacGregor J.A., White D.J., Williams A.L. The limitations of using the NTP chronic bioassay on vanadium pentoxide in risk assessments. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2020, no. 113, pp. 104650. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104650
16. Adam M.S.S., Elsayy H. Biological potential of oxo-vanadium salicylediene amino-acid complexes as cytotoxic, antimicrobial, antioxidant and DNA interaction. *J. Photoch. Photobiol. B.*, 2018, no. 184, pp. 34–43. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.05.002
17. Fedorova E.V., Buryakina A.V., Vorob'eva N.M., Baranova N.I. The vanadium compounds: chemistry, synthesis, insulinomimetic properties. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2014, vol. 60, no. 4, pp. 416–429 (in Russian).
18. Ma J., Pan L.B., Wang Q., Lin C.Y., Duan X.L., Hou H. Estimation of the daily soil/dust (SD) ingestion rate of children from Gansu Province, China via hand-to-mouth contact using tracer elements. *Environ. Geochem. Health*, 2018, vol. 40, no. 1, pp. 295–301. DOI: 10.1007/s10653-016-9906-1
19. Eqani S.A.M.A.S., Tanveer Z.I., Qiaoqiao C., Cincinelli A., Saqib Z., Mulla S.I., Ali N., Katsoyiannis I.A. [et al.]. Occurrence of selected elements (Ti, Sr, Ba, V, Ga, Sn, Tl, and Sb) in deposited dust and human hair samples: implications for human health in Pakistan. *ESPR*, 2018, vol. 25, no. 13, pp. 12234–12245. DOI: 10.1007/s11356-017-0346-y
20. Pyatikonova A.M., Pozdnyakov A.M., Sarkitov Sh.S. Toksicheskoe deistvie vanadiya i ego soedinenii [Toxic effects produced by vanadium and its compounds]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2013, no. 9, pp. 120 (in Russian).
21. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta. Biochim. Pol.*, 2012, vol. 59, no. 2, pp. 195–200.
22. Toxicological review of vanadium pentoxide (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) (CAS No. 1314-62-1). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency Publ., 2011, 210 p.
23. Scior T., Guevara-Garcia J.A., Do Q.T., Bernard P., Lauferd S. Why antidiabetic vanadium complexes are not in the pipeline of «big pharma» drug research? A Critical Review. *Curr. Med. Chem.*, 2016, vol. 23, no. 25, pp. 2874–2891. DOI: 10.2174/09298673233666160321121138
24. Sanna D., Serra M., Micera G., Garribba E. On the transport of vanadium in blood serum. *Inorg. Chem*, 2009, vol. 48, no. 13, pp. 5747–5757. DOI: 10.1021/ic802287s
25. Sanna D., Serra M., Micera G., Garribba E. Speciation of potential anti-diabetic vanadium complexes in real serum samples. *J. Inorg. Biochem*, 2017, no. 173, pp. 2–65. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.04.023
26. Sanna D., Ugone V., Sciortino G., Buglyó P., Bihari Z., Parajdi Losonczy P.L., Garribba E. Vivo complexes with antibacterial quinolone ligands and their interaction with serum proteins. *Dalton Trans*, 2018, vol. 47, no. 7, pp. 2164–2182. DOI: 10.1039/c7dt04216g
27. Rehder D. The (Biological) Speciation of Vanadate (V) as Revealed by 51V NMR – A Tribute on Lage Pettersson and His Work. *J. Inorg. Biochem*, 2015, vol. 147, pp. 25–31. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.014

28. Wang L., Medan D., Mercer R., Overmiller D., Leonard S., Castranova V., Shi X., Ding M. [et al.]. Vanadium-induced apoptosis and pulmonary inflammation in mice: role of reactive oxygen species. *J. Cell. Physiol.*, 2003, vol. 195, no. 1, pp. 99–107. DOI: 10.1002/jcp.10232
29. Jiang Q.Y.W., Li D., Gu M., Liu K., Dong L., Wang C., Jiang H., W Dai. Sodium orthovanadate inhibits growth and triggers apoptosis of human anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro and in vivo. *Oncol. Lett.*, 2019, vol. 17, no. 5, pp. 4255–4262. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80101-4
30. Irving E., Stoker A.W. Vanadium compounds as PTP inhibitors. *Molecules*, 2017, vol. 22, no. 12, pp. 2269. DOI: 10.3390/Molecules22122269
31. Hosseini M.-J., Shaki F., Ghazi-Khansari M., Pourahmad J. Toxicity of vanadium on isolated rat liver mitochondria: A new mechanistic approach. *Metallomics*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 152–156. DOI: 10.1039/c2mt20198d
32. Cunha-de Padua M.M., Cadena S.M.S.C., Petkowicz C.L.O., Martinez G.R., Merlin-Rocha M., Merce A.L., Noletto G.R. Toxicity of native and oxovanadium (IV/V) galactomannan complexes on HepG2 cells is related to impairment of mitochondrial functions. *Carbohydrate Polymers*, 2017, vol. 1, no. 173, pp. 665–675. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.06.027
33. Zhao Y., Ye L., Liu H., Xia Q., Zhang Y., Yang X., Wang K. Vanadium compounds induced mitochondria permeability transition pore (PTP) opening related to oxidative stress. *J. Inorg. Biochem.*, 2010, vol. 104, no. 4, pp. 371–378. DOI: 10.1016/j.jinorgbio
34. Dyatlova A.S., Dudkov A.V., Lin'kova N.S., Khavinson V.Kh. Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: the role of pathology and cell senescence. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2018, vol. 138, no. 2, pp. 126–137 (in Russian).
35. Rojas-Lemus M., Bizarro-Nevarés P., López-Valdez N., González-Villalva A., Guerrero-Palomo G., Cervantes-Valencia M.E., Tavera-Cabrera O., Rivera-Fernández N. [et al.]. Oxidative stress and vanadium. *IntechOpen*, 2020. Available at: <https://www.intechopen.com/online-first/oxidative-stress-and-vanadium> (29.09.2020).
36. Rivas-García L., Quiles J.L., Varela L.A., Arredondo M., Lopez P., Dieguez A.R., Aranda P., Llopis J. [et al.]. In vitro study of the protective effect of manganese against vanadium-mediated nuclear and mitochondrial DNA damage. *Food and Chemical Toxicology*, 2019, no. 135, pp. 110900. DOI: 10.1016/j.fct.2019.110900
37. Starr T.B., Macgregor J.A., Ehman K.D., Kikiforov A.I. Vanadium pentoxide: Use of relevant historical control data shows no evidence for carcinogenic response in F344/N rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2012, vol. 64, no. 1, pp. 155–160. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.06.017
38. Gruzewska K., Michno A., Pawelczyk T., Bielarczyk H. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2014, vol. 65, no. 5, pp. 603–611.
39. Marques M.P.M., Gianolio D., Ramos S., Batista de Carvalho L.A.E., Aureliano M. An EXAFS Approach to the Study of Polyoxometalate–Protein Interactions: The Case of Decavanadate–Actin. *Inorg. Chem.*, 2017, vol. 56, no. 18, pp. 10893–10903. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b01018
40. Montes M.R., Spiaggi A.J., Monti J.L., Cornelius F., Olesen C., Garrahan P.J., Rossi R.C. Rb(+) occlusion stabilized by vanadate in gastric H(+)/K(+)-ATPase at 25°C. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2011, vol. 1808, no. 1, pp. 316–322. DOI: 10.1016/j.bbamem.2010.08.022
41. He J., Xing J., Yang X., Zhang C., Zhang Y., Wang H., Xu X., Wang H. [et al.]. Silencing of proteasome 26S subunit ATPase 2 regulates colorectal cancer cell proliferation, apoptosis, and migration. *Chemotherapy*, 2019, vol. 64, no. 3, pp. 146–154. DOI: 10.1159/000502224
42. Turner T.L., Nguyen V.H., McLauchlan C.C., Dymon Z., Dorsey B.M., Hooker J.D., Jones M.A. Inhibitory effects of decavanadate on several enzymes and *Leishmania tarentolae* in vitro. *J. Inorg. Biochem.*, 2011, no. 108, pp. 96–104. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.09.009
43. McLauchlan C.C., Peters B.J., Willsky G.R., Crans D.C. Vanadium-phosphatase complexes: Phosphatase inhibitors favor the trigonal bipyramidal transition state geometries. *Coord. Chem. Rev.*, 2015, vol. 301–302, no. 15, pp. 163–199. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.12.012
44. Lu L., Wang S., Zhu M., Liu Z., Guo M., Xing S., Fu X. Inhibition protein tyrosine phosphatases by an oxovanadium glutamate complex, Na<sub>2</sub>[VO(Glu)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OH)](Glu = glutamate). *Biometals*, 2010, vol. 23, no. 6, pp. 1139–1147. DOI: 10.1007/s10534-010-9363-8
45. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Vanadium compounds as pro-inflammatory agents: effects on cyclooxygenases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16, no. 6, pp. 12648–12668. DOI: 10.3390/ijms160612648
46. Gallo M.L., Poissonnier A., Blanco P., Legembre P. CD95/FAS, Non-apoptotic signaling pathways, and kinases. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 27, no. 8, pp. 1216. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01216
47. Lingrel J.B. The physiological significance of the cardiotonic steroid/ouabainbinding site of the Na, K-ATPase. *Annu. Rev. Physiol.*, 2010, vol. 17, no. 72, pp. 395–412. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135725
48. Wang J., Huang X., Zhang K., Mao X., Ding X., Zeng Q., Bai S., Xuan Y. [et al.]. Vanadate oxidative and apoptotic effects are mediated by the MAPK-Nrf2 pathway in layer oviduct magnum epithelial cells. *Metallomics*, 2017, vol. 9, no. 11, pp. 1562–1575. DOI: 10.1039/c7mt00191f
49. Gallardo-Vera F., Diaz D., Tapia-Rodriguez M., Fortoul G.T., Masso F., Rendon-Huerta E., Montaña L.F. Vanadium pentoxide prevents NK-92MI cell proliferation and IFN $\gamma$  secretion through sustained JAK3 phosphorylation. *J. of Immunotoxicol.*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 27–37. DOI: 10.3109/1547691X.2014.996681
50. Guegan J.-P., Legembre P. Nonapoptotic functions of FAS/CD95 in the immuneresponse. *FEBS*, 2018, vol. 285, no. 5, pp. 809–827. DOI: 10.1111/febs.14292
51. Xiao K., Liu C., Tu Z., Xu Q., Chen S., Zhang Y., Wang X., Zhang J. [et al.]. Activation of the NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways contributes to the inflammatory responses, but not cell injury, in IPEC-1 cells challenged with hydrogen peroxide. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2020, no. 2020, pp. 5803639. DOI: 10.1155/2020/5803639

52. Yang L., Zheng L., Chng W.J., Ding J.L. Comprehensive analysis of ERK1/2 substrates for potential combination immunotherapies. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2019, vol. 40, no. 11, pp. 897–910. DOI: 10.1016/j.tips.2019.09.005
53. Wortzel I., Seger R. The ERK cascade: distinct functions within various subcellular organelles. *Genes Cancer*, 2011, vol. 2, no. 3, pp. 195–209. DOI: 10.1177/1947601911407328
54. Pisano M., Arru C., Serra M., Galleri G., Sanna D., Garribba E., Palmieri G., Rozzo C. Antiproliferative activity of vanadium compounds: effects on the major malignant melanoma molecular pathways. *Metallomics*, 2019, vol. 11, no. 10, pp. 1687–1699. DOI: 10.1039/C9MT00174C
55. Rodriguez-Berriguete G., Fraile B., Martinez-Onsurbe P., Olmedilla G., Paniagua R., Royuela M. MAP kinases and prostate cancer. *J. Signal. Transduction*, 2012, no. 2012, pp. 169170. DOI: 10.1155/2012/169170
56. Misyurin V.A. Structure and functions of main apoptosis receptors and ligands. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 23–30 (in Russian).
57. Zhang B.J., Gao J.-X., Salojin K., Shao Q., Grattan M., Meagher C., Laird D.W., Delovitch T.L. Regulation of FAS Ligand expression during activation-induced cell death in T cells by p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun NH2-terminal kinase. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 191, no. 6, pp. 1017–1030. DOI: 10.1084/jem.191.6.1017
58. Jiang Q.Y.W., Li D., Gu M., Liu K., Dong L., Wang C., Jiang H., Dai W. Sodium orthovanadate inhibits growth and triggers apoptosis of human anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro and in vivo. *Oncol. Lett.*, 2019, vol. 17, no. 5, pp. 4255–4262. DOI: 10.3892/ol.2019.10090
59. Aliabad H.B., Falahati-Pour S.K., Ahmadi H., Mohamadi M., Hajizadeh M.R., Bakhshi G., Mahmoodi M. Vanadium complex induced apoptosis in hepg2 cells by the up-regulation of p53, p21, and caspase-8. *WCRJ*, 2019, no. 6, pp. e1293. DOI: 10.32113/wcrj\_20195\_1293
60. Shioda N., Ishigami T., Han F., Moriguchi S., Shibuya M., Iwabuchi Y., Fukunaga K. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway by a vanadyl compound mediates its neuroprotective effect in mouse brain ischemia. *Neuroscience*, 2007, vol. 148, no. 1, pp. 221–229. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.05.040
61. Markopoulou S., Kontargiris E., Batsi C., Tzavaras T., Trougakos I., Boothman D.A., Gonos E.S., Kolettas E. Vanadium-induced apoptosis of HaCaT cells is mediated by c-fos and involves nuclear accumulation of clusterin. *FEBS J.*, 2009, vol. 276, no. 14, pp. 3784–3799. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07093.x
62. Khalil A., Dzhemeson M. Sodium orthovanadate inhibits proliferation and triggers apoptosis in oral squamous cell carcinoma in vitro. *Biokhimiya*, 2017, vol. 82, no. 2, pp. 258–265 (in Russian).
63. Kowalski S., Wyrzykowski D., Hac S., Rychlowski M., Radomski M.W., Inkielewicz-Stepniak I. New oxidovanadium (IV) coordination complex containing 2-methylnitriilotriacetate ligands induces cell cycle arrest and autophagy in human pancreatic ductal adenocarcinoma cell lines. *IJMS*, 2019, vol. 20, no. 2, pp. 261. DOI: 10.3390/ijms20020261
64. Das S., Roy A., Barui A.K., Alabbasi M.M.A., Kuncha M., Sistla R., Sreedhar B., Patra C.R. Anti-angiogenic vanadium pentoxide nanoparticles for the treatment of melanoma and their in vivo toxicity study. *Nanoscale*, 2020, vol. 12, no. 14, pp. 7604–7621. DOI: 10.1039/d0nr00631a

*Dolgikh O.V., Dianova D.G., Kazakova O.A.* Vanadium in the environment as a risk factor causing negative modification of cell death (scientific review). *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 156–169. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.18.eng

Получена: 17.08.2020

Принята: 23.11.2020

Опубликована: 30.12.2020

Обзорная статья

## COVID-19: ИЗВЕСТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А.Х. Аширметов<sup>1</sup>, И.Р. Мавлянов<sup>2</sup>, З.И. Мавлянов<sup>2</sup>, Г.Ж. Жарылкасынова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Республика Узбекистан, 100121, г. Ташкент, ул. Спитамена, 26

<sup>2</sup>Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан, 100000, г. Ташкент, проспект Шарафа, 12

<sup>3</sup>Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Республика Узбекистан, 200118, г. Бухара, проспект Навои, 1

*К настоящему времени коронавирусная болезнь, вызывающая острый респираторный синдром, выявлена почти во всех странах. Глобальное распространение вируса (SARS-CoV-2) стало пандемией, и не существует эффективной и утвержденной терапии против COVID-19. Ввиду чрезвычайной ситуации большинство потенциальных лекарственных средств для лечения COVID-19 допускаются к использованию пока на основании информации о безопасности и эффективности против SARS-CoV. Сейчас только лопинавир / ритонавир и ремдесивир являются единственными противовирусными препаратами, включенными в серьезные менеджмент-протоколы лечения COVID-19, а приемлемой альтернативой, возможно, является комбинированная терапия гидроксихлорохином с азитромицином. В сложившейся ситуации в качестве возможных методов лечения COVID-19 с учетом имеющихся знаний о патофизиологии инфекции стали предлагаться многие лекарственные вещества, обычно используемые в терапии заболеваний.*

*На основании известной в настоящее время информации в области путей вхождения в клетки вируса SARS-CoV-2, патофизиологических аспектов развития «цитокинового шторма» осуществлен обзор использования при COVID-19 противовирусных препаратов, противовоспалительных и иммуносупрессивных средств, витаминов и микроэлементов, которые сейчас широко применяются для лечения и профилактики различных заболеваний. Большинство испытываемых лекарственных средств, а также препараты цинка, витамины С и D<sub>3</sub> обладали, наряду с иммуномодулирующим, еще и противовоспалительными свойствами или блокировали пути вхождения в клетки, или нарушали процесс внутриклеточной репликации вируса SARS-CoV.*

*Извлекая уроки предыдущего опыта по преодолению SARS и MERS, в клинической практике для лечения COVID-19 использовалась серия существующих лекарств, а клинические испытания, оценивающие их эффективность и безопасность при COVID-19, продолжаются. Хотя предложено много видов лечения, для определения наиболее подходящих из них необходимо проводить специально спланированные рандомизированные клинические trials, основанные на принципах доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, противовирусные препараты, иммуномодулирующие препараты, противовоспалительные препараты, лекарственные препараты, клинические испытания.

Появление SARS-CoV-2, начиная с тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса (SARS-CoV) в 2002 г. и ближневосточного респираторного синдрома коронавируса (MERS-CoV) в 2012 г., ознаменовало третье внедрение высокопатогенной и крупномасштабной эпидемии коронавируса в человеческую популяцию в XXI в. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения

(ВОЗ) официально объявила эпидемию COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1, 2].

Установлено, что вспышка была вызвана новым вирусом, который отличается как от коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), так и от тяжелого острого респираторного

© Аширметов А.Х., Мавлянов И.Р., Мавлянов З.И., Жарылкасынова Г.Ж., 2020

**Аширметов Абдурашид Хамидович** – доктор медицинских наук, профессор, главный специалист (e-mail: rrrh@mail.ru; тел.: +9 (98974) 40-47-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-2911>).

**Мавлянов Искандар Рахимович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; тел.: +9 (98946) 08-78-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-3498>).

**Мавлянов Зафар Искандарович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; тел.: +9 (98951) 69-08-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-9613>).

**Жарылкасынова Гавхар Жанузаковна** – кандидат медицинских наук, проректор по учебной работе, доцент кафедры повышения квалификации врачей общей практики (e-mail: gavhar72@inbox.ru; тел.: +9 (98914) 48-48-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5376-3034>).

торного синдрома коронавируса (SARS-CoV) [3, 4]. Этот вирус, принадлежащий семейству РНК вирусов *Coronaviridae*, вероятно, рекомбинантного типа, распространяется от летучих мышей [5]. Перекombинация произошла в области гликопротеина шипов поверхности вируса, который узнает рецептор эндотелина на поверхности клеток, а именно ангиотензинконвертирующего рецептора 2 (ACE2) [6, 7].

Накопленные данные свидетельствуют, что инфекция SARS-CoV-2 способна вызывать острый респираторный синдром, значительно напоминающий картину, характерную для пневмонии при аутоиммунных заболеваниях (например ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системный склероз и эозинофильный грануломатоз с поливаскулитом), и аутовоспалительные заболевания (например системный идиопатический артрит и др.) [8–10].

Развитие заболевания COVID-19 было связано с резко выраженным провоспалительным статусом, подобным синдрому цитокинового шторма, характеризующегося выбросом и поддержанием высокого уровня различных цитокинов, включая интерлейкины (IL)-1 $\beta$ , IL-1R $\alpha$ , IL-2, IL-10, фактор роста фибробластов (FGF), колонию стимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов (GM-CSF), колонию стимулирующего фактора гранулоцитов (G-CSF), интерферон-гамма-индуцибельного белка (IP10), хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP1), 1 альфа провоспалительного белка макрофагов (MIP1A), фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [11, 12]. У больных в критическом состоянии резко повышается концентрация этих факторов, причем уровни IL-6 коррелируют с увеличением смертности [13, 14].

В настоящее время стандартного лечения против COVID-19 не существует. Учитывая уникальную вирусную структуру и различный патогенез, возникла насущная необходимость в разработке COVID-19-специфичных методов лечения, особенно вакцин и противовирусных средств. Однако для разработки новых вакцин по международным стандартам требуется не менее 18 месяцев. Что же касается новых противовирусных средств, несмотря на перспективные возможности, сроки их создания и испытания остаются непредсказуемыми. Учитывая это, становится ясно, что в период разгара пандемии необходимо искать другие выходы. Поэтому было высказано мнение, что исследования, которые могли бы реально способствовать решению данной проблемы, должны быть направлены на разработку и предложение лекарственных средств, о терапевтических возможностях которых известно из ранее проведенных как традиционных, так и нетрадиционных исследований других заболеваний, имеющих сходные патогенетические механизмы. Принимая во внимание распространение и тяжесть осложнений, врачам, участвующим в лечении инфицированных

пациентов, сегодня необходимо как можно больше терапевтических альтернатив. Чрезвычайная ситуация, стоящая перед научным сообществом в поиске путей выхода из пандемии от COVID-19, формирует необходимость использования лекарств, которые еще не были одобрены, и обладают все еще предварительным научным доказательством.

Относительно противовирусных средств научные исследования пошли по направлению использования предыдущего опыта в преодолении SARS и MERS, и сейчас продолжаются серии клинических испытаний, оценивающие эффективность и безопасность существующих лекарств при COVID-19 [15]. В частности, учитывая определенное сходство между SARS-CoV-2 и другим бета-коронавирусом, связанным с такими предшествующими эпидемиями, как SARS-CoV и MERS-Cov, такие же лекарства, которые были использованы для тех условий с противоречивыми результатами (интерферон, рибавирин и лопинавир / ритонавир), рассматривались также и для COVID-19 [16, 17]. При этом оказалось, что противовирусные препараты и системное лечение кортикостероидами, обычно используемое в клинической практике ранее, включая ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, перамивир, занамивир и др.), а также ганцикловир, ацикловир и рибавирин против вируса гриппа были недостаточно эффективны для COVID-19 и не рекомендованы [18, 19].

Используемые для лечения инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) MERS-CoV и SARS-CoV ингибиторы протеаз лопинавир и ритонавир проявили достаточную эффективность и в отношении COVID-19 в Корее [20, 21].

Кроме того, ремдесивир, разрабатываемый в настоящее время как аденозиновый аналог для лечения инфекции против вируса Эбола, был недавно признан многообещающей противовирусной терапией против широкого спектра вирусов РНК и показал хорошие предварительные результаты при инфекции SARS-CoV-2 [22]. Показано, что ремдесивир оказывает действие против вирусной РНК зависимой РНК полимеразы (RdRp), эффективно уклоняясь от корректуры вирусной экзорибонуклеазой и предотвращая завершение транскрипции вирусной РНК [23]. После оценки его эффективности у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией в марте 2020 г. препарат рекомендуется назначать в однократной пероральной дозе 200 мг в первый день с последующей поддерживающей дозой по 100 мг один раз в день в течение 3–5 дней [24].

Другой аналог нуклеотида для разрушения RdRp-зависимой вирусной репликации – фавипиравир, у которого есть исследовательское одобрение для использования в нескольких странах, также доказал способность улучшить исход для пациентов с COVID-19 [25]. По предварительным результатам на 80 больных установлена превосходящая эффективность фавипиравира относительно комбинации

лопинавир / ритонавир без значительных неблагоприятных реакций [26].

Показано также, что сильное ингибирующее действие на размножение SARS-CoV оказывают арбидол и мезилат арбидола [27]. На этом основании, объединив лечение соответственно по «китайской» и «западной» медицине, включающее лопинавир / ритонавир (Kaletra®), арбидол и капсулу Шуфэн Цзиду (SFJDC, традиционная китайская медицина), клиницисты добились значительного улучшения симптомов, связанных с пневмонией, вызванной COVID-19, в Шанхайском клиническом центре общественного здравоохранения Китая [28]. В настоящее время продолжается испытание при COVID-19 широкого ряда противовирусных препаратов, таких как нитазоксанид, нафамостат, дарунавир, кобицистат, эмтрицитабин / тенофовир и др. [29, 30].

Помимо использования определенных противовирусных продуктов, многие из лекарственных веществ, обычно используемых в лечении различных заболеваний, были предложены как возможные методы лечения COVID-19 в результате накопления знаний о патофизиологии инфекции.

Среди наиболее часто используемых лекарственных препаратов в ревматологической клинической практике (ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), васкулит и др.) существенное место занимают глюкокортикоиды за счет своего иммунодепрессивного действия [31, 32]. Однако высокие дозы кортикостероидов тесно связаны с такими неблагоприятными явлениями, как вторичные инфекции и возникновение вирусной резистентности. В соответствии с Руководящими принципами диагностики и лечения COVID-19 (7-е издание) в Китае<sup>1</sup>, только разумные низко-умеренные дозы кортикостероидов могут дать потенциальную терапевтическую пользу для группы тяжелобольных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Рекомендации в соответствии с промежуточным руководством по клиническому управлению для COVID-19, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения, советуют не использовать кортикостероиды, за исключением таких клинических показаний, как обострение хронической обструктивной болезни легких и септический шок [33].

Хлорохин и его производное гидроксихлорохин являются аминокинолиновыми комплексами, зарегистрированными в настоящее время для лечения и профилактики малярии и многих других аутоиммунных болезней [34]. Использование хлорохина в качестве противомалярийного средства теперь очень ограничено из-за широко распространенного сопротивления малярийного плазмодия, но гидроксихлорохин в настоящее время считается частью первичного лечения для РА и СКВ

из-за его выраженного иммуномодулирующего эффекта [35].

Хлорохин может ингибировать pH-зависимые стадии репликации ряда вирусов, оказывая, в том числе, сильное влияние на SARS-CoV-инфекцию. Кроме того, он обладает иммуномодулирующим эффектом, подавляя выработку / высвобождение TNF-α и IL-6, а также действует как новый класс ингибиторов аутофагии, которые могут мешать вирусной репликации [36]. Несколько исследований показали, что хлорохин обладает способностью блокировать процесс гликозилирования ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE2), который может способствовать ингибированию вхождения вируса SARS-CoV в клетки. Предварительные результаты подтверждают, что препарат может подавлять развитие COVID-19-связанной пневмонии, приводя к улучшению рентген-картины легких и сокращению продолжительности заболевания. На основании этих доказательств хлорохин и гидроксихлорохин были включены в ряд протоколов лечения в Китае и Италии, а также в большинстве стран мира [37, 38].

Однако опыт использования этих препаратов в реальной эпидемиологической ситуации выявил и риск развития неблагоприятных эффектов [39, 40]. В практике ревматологии хлорохин и гидроксихлорохин обнаруживаются среди наиболее прописываемых лекарств и потенциальными неблагоприятными эффектами считаются ретинопатия, кардиотоксичность и миелотоксичность, которые при длительном периоде лечения угрожают больным с ревматоидным артритом и коллагенозами [41]. При острой инфекции COVID-19 эти препараты могут использоваться в течение очень короткого времени (5–20 дней согласно рекомендуемому протоколу), вероятно, с незначительным риском неблагоприятных событий [37, 38]. Тем не менее следует иметь в виду, что такие острые побочные эффекты, как гиперчувствительность и желудочно-кишечная непереносимость, требуют особого внимания, особенно у больных COVID-19, находящихся в критическом состоянии.

Скоро должны стать доступными результаты клинических испытаний с использованием нагрузочной дозы гидроксихлорохина 400 мг в первый день и поддерживающей по 200 мг в следующие четыре дня, чтобы выяснить, оказывает ли теоретически сильный эффект препарат – реальное ли влияние на выживание и восстановление больных COVID-19 [42]. До этого времени из-за превосходного профиля безопасности и обширного опыта их использование остается основой текущих протоколов лечения.

Согласно одному недавнему исследованию, добавление в курс лечения тяжелого течения инфекции COVID-19 антибиотика азитромицина (500 мг

<sup>1</sup> Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th edition) [Электронный ресурс]. – Beijing: National Health and Family Planning Commission of China (NHPFC), 2020. – URL: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> (дата обращения: 13.05.2020).

один раз в день, с последующим переходом на 250 мг в день в течение 2–5 дней) привело к значительному увеличению эффективности гидроксихлорохина (200 мг три раза в день в течение 10 дней) [43]. И сейчас проводятся несколько рандомизированных клинических исследований такой комбинации в отношении различной степени тяжести COVID-19 (NCT04321278, NCT04322396, NCT04322123, NCT04324463).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) широкодоступны и предписаны для лечения проявлений боли, лихорадки и воспаления при многих заболеваниях и, особенно, в ревматологии. Несколько лет назад было показано, что белковая часть шипа SARS-CoV активировала экспрессию ЦОГ-2, а напроксен продемонстрировал противодействующий эффект, к тому же у ибупрофена выявлено ингибирующее действие на ACE2 [44, 45]. Сейчас продолжается 3-я фаза клинического испытания по исследованию эффективности напроксена в составе стандартного лечения у больных COVID-19 в критическом состоянии [46]. Вместе с тем регулярное симптоматическое использование НПВС пока еще не рекомендуется как первый вариант основного лечения COVID-19, поскольку у таких больных существует более высокий риск госпитализации, критического состояния и смертности, коррелируемой с возрастом и наличием сопутствующих заболеваний, особенно гипертонии [47].

Недавно сообщили об эффективности ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаб (гуманизированное моноклональное антитело против рецептора IL-6, используемый в терапии ревматоидного артрита) у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 [48]. Рандомизированное клиническое исследование, оценивающее безопасность и эффективность тоцилизумаба при COVID-19, все еще продолжается (ChiCTR2000029765). Китайские рекомендации представили применение тоцилизумаба как возможность лечения пациентов с обширным и двусторонним заболеванием легких или тяжелобольных с высокими уровнями IL-6 [48].

Интересным противовоспалительным препаратом оказался ингибитор выброса цитокинов – барицитиниб. Это ингибитор JAK-киназы, лицензируемый для лечения ревматоидного артрита, с хорошими отчетами эффективности и безопасности. Использование барицитиниба в терапии COVID-19 может быть более полезным, поскольку он действует против широкого спектра цитокинов. Наконец, минимальное взаимодействие барицитиниба с соответствующими метаболизирующими препарат ферментами CYP P-450 делает его возможным кандидатом на включение в протоколы лечения в комбинации с противовирусными препаратами, такими как лопинавир / ритонавир и ремдесивир [49].

Известно, что SARS-CoV-2 входит в целевые клетки через рецептор ACE2 и трансмембранную протеазу, серин 2 (TMPRSS2). При этом ингибиторы TMPRSS2 могут нарушать клеточный вход вируса

за счет блокирования белка шипа SARS-CoV-2 [50]. Такое действие оказывает камостат – ингибитор протеазы, используемый для лечения хронического панкреатита [51]. В настоящее время идет полным ходом рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование этого агента при COVID-19 (NCT04321096).

Для блокирования проявлений цитокинового шторма при COVID-19 многообещающие результаты были выявлены со стороны дапсона – сульфонового препарата с противовоспалительным действием, и доксициклина – антибиотика группы тетрациклинов, а также нейрелептика – промазина, используемого в психиатрической практике [52–54]. В этом отношении проводятся рандомизированные клинические исследования на амбулаторных больных с COVID-19 (NCT04322682), и с колхицином – противоопухолевым и противовоспалительным препаратом, вызывающим ингибицию полимеризации микроканальцев клетки [53]. И, наконец, на основе данных механизма действия в настоящее время исследуют эффективность терапии лозартаном при амбулаторном (NCT04311177) и госпитальном (NCT04312009) течении COVID-19.

Как известно, витамин D модулирует врожденную и адаптивную иммунную систему, и его дефицит связан с возрастанием аутоиммунных реакций и увеличенной восприимчивостью к инфекции, что может играть роль в снижении риска COVID-19 [55, 56]. Поскольку дефицит витамина D глобально распространен, особенно в старших возрастных группах [57, 58], а также увеличивается при дефиците солнечного света, возможно, неслучайно это способствовало первой вспышке SARS-CoV в зимнем периоде и высокой смертности среди пожилых людей [59, 60]. С целью уменьшить темп вирусной репликации и воспрепятствовать выбросу провоспалительных цитокинов сейчас проводятся несколько клинических испытаний витамина D<sub>3</sub> в дозе 10 000 ед/сут в течение нескольких недель на больных COVID-19 (NCT04334005, NCT04344041) [61].

Кроме того, на основании результатов клинических исследований в очаге эпидемии COVID-19 в Китае было высказано предположение, что симптомы потери запаха и вкуса, выявленные у больных, могут быть связаны с дефицитом цинка, так как это характерные симптомы для данного состояния [62, 63]. Поскольку предварительные исследования выявили ингибирующее действие цинка в репликации коронавируса, считается, что потребление 50 мг цинка в день может обеспечить защитную роль против пандемии COVID-19 за счет улучшения сопротивления организма против вирусной инфекции. Первое клиническое испытание внутривенного введения цинка больным COVID-19 осуществляется в Австралии (ACTRN12620000454976). Кроме того, проводятся несколько клинических испытаний использования комбинации цинка с другими препаратами (т.е. гидроксихлорохин, вита-

мин D, витамин C) при COVID-19 (NCT04326725, NCT04351490, NCT04342728).

**Выводы.** Таким образом, мир столкнулся с новым опасным вирусом с более высокой патогенностью, чем известные инфекции. Всего за несколько коротких месяцев SARS-CoV2 распространился во всем мире с огромной скоростью, угрожая экономическому благополучию и здоровью человека в целом и отдельной личности в частности. В настоящее время нет никакой вакцины и не зарегистрирована никакая-либо определенная схема приема препаратов против SARS-CoV-2. Ввиду чрезвычайной ситуации большинство потенциальных лекарственных средств для лечения COVID-19 допускаются к использованию пока на основании информации о безопасности и эффективности против SARS-CoV-2. Сейчас только лопинавир / ритонавир и ремдесивир являются единственными противовирусными препаратами, включенными в серьезные менеджмент-протоколы лечения COVID-19, а приемлемой альтернативой, возможно, является

комбинированная терапия гидроксихлорохина с азитромицином. В сложившейся ситуации как возможные методы лечения COVID-19 с учетом имеющихся знаний о патофизиологии инфекции стали предлагаться многие лекарственные вещества, обычно используемые в терапии различных заболеваний. Надеемся, что клинические испытания этих препаратов должны дать высококачественные данные, которые могут быть использованы для объективной оценки возможностей терапии как для лечения, так и для профилактики этой глобальной чрезвычайной ситуации. Расширение международного сотрудничества и глобализация клинических исследований с большим числом пациентов должны стать способом достижения серьезных и окончательных результатов.

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

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

### Список литературы

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives / H. Li, S.-M. Liu, X.-H. Yu, C.-K. Tang // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
2. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV / J.S. Morse, T. Lalonde, S. Xu, W.R. Liu // *Chembiochem*. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 730–738. DOI: 10.1002/cbic.202000047
3. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, X. Zhao, B. Huang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin / P. Zhou, X. Yang, X. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu [et al.] // *BioRxiv*. – 2020. – № 23. – P. 18. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
5. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 418–423. DOI: 10.1002/jmv.25681
6. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, N. Krüger, M. Müller, C. Drosten, S. Pöhlmann // *bioRxiv*. – 2020. – № 31. – P. 23. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042
7. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus / T. Qiu, T. Mao, Y. Wang, M. Zhou, J. Qiu, J. Wang, J. Xu, Z. Cao // *J. Genet. Genom.* – 2020. – Vol. 20, № 47 (2). – P. 115–117. DOI: 10.1016/j.jgg.2020.01.003
8. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19 *Journal of Autoimmunity* / C. Perricone, P. Triggianese, E. Bartoloni, G. Cafaro, A.F. Bonifacio, R. Bursi, R. Perricone, R. Gerli // *Journal of Autoimmunity*. – 2020. – Vol. 111. – P. 102468. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102468
9. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang, Q. Wang, T. Li, Z. Liu, J. Wang, Y. Qin [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – № 214. – P. 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
10. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! / E.G. Favallia, F. Ingegnoli, O. De Lucia, G. Cincinelli, R. Cima, R. Caporali // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 102523. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102523
11. Castriotta Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019 / Y.-J. Geng, Z.-Y. Wei, H.-Y. Qian, J. Huang, R. Lodato, R.J. Castriotta [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2020. – № 47. – P. 107228. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107228
12. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, J.J. Manson, HLH Across Speciality Collaboration // *Lancet*. – 2020. – Vol. 28, № 395 (10229). – P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 1, № 130 (5). – P. 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647
14. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai, T. Han, Z. Li, P. Zhou, P. Pan, W. Wang [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
15. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options / A. Zumla, J.F. Chan, E.I. Azhar, D.S.C. Hui, K.-Y. Yuen // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2016. – Vol. 15, № 5. – P. 327–347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37
16. Martinez M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 5. – P. 7. DOI: 10.1128/AAC.00399-20

17. Elfiky A.A. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 15, № 253. – P. 117592. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592
18. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus / H. Li, Y.M. Wang, J.Y. Xu, B. Cao // *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* – 2020. – Vol. 5, № 43 (0). – P. E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002
19. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 17, № 323 (11). – P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
20. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial / Y.M. Arabi, A.Y. Asiri, A.M. Assiri, H.A.A. Jokhdar, A. Allothman, H.H. Balkhy, S. Aljohani, S. Al Harbi [et al.] // *Trials.* – 2020. – Vol. 3, № 21 (1). – P. 8. DOI: 10.1186/s13063-019-3846-x
21. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR / J. Lim, S. Jeon, H.Y. Shin, M.J. Kim, Y.M. Seong, W.J. Lee, K.W. Choe, Y.M. Kang, B. Lee, S.J. Park // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – Vol. 17, № 35 (6). – P. e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79
22. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro / M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, Z. Shi, Z. Hu, W. Zhong, G. Xiao // *Cell. Res.* – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
23. Jordan P.C., Stevens S.K., Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections // *Antivir Chem. Chemother.* – 2018. – Vol. 26. – P. 1631083325.
24. Cao Yu-C., Deng Q.-X., Dai S.-X. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence // *Travel Medicine and Infectious Disease.* – 2020. – Vol. 35. – P. 101647. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101647
25. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Drug discoveries & therapeutics.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – Vol. 58–60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
26. Elfiky A.A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19 // *Life Sciences.* – 2020. – Vol. 1, № 248. – P. 117477. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117477
27. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures / R.A. Khamitov, S. Loginova, V.N. Shchukina, S.V. Borisevich, V.A. Maksimov, A.M. Shuster // *Vopr Virusol.* – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 9–13.
28. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment / Z. Wang, X. Chen, Y. Lu, F. Chen, W. Zhang // *Biosci Trends.* – 2020. – Vol. 16, № 14 (1). – P. 64–68. DOI: 10.5582/bst.2020.01030
29. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track // *Nature biotechnology.* – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 389–381. DOI: 10.1038/d41587-020-00003-1
30. Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease // *Am. J. Chin. Med.* – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 737–762. DOI: 10.1142/S0192415X20500378
31. Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / B. Hellmich, A. Agueda, S. Monti, F. Buttgerit, H. de Boysson, E. Brouwer, R. Cassie, M.C. Cid [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, № 1. – P. 19–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
32. Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno, M. Aringer, I. Bajema, J.N. Boletis, R. Cervera, A. Doria [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, № 6. – P. 736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
33. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) // *Centers for Disease Control and Prevention.* – 2020. – P. 13.
34. Shukla A.M., Shukla A.W. Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues // *Drugs. Context.* – 2019. – Vol. 25, № 8. – P. 12. DOI: 10.7573/dic.2019-9-1
35. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson, J.-M. Rolain, J.-C. Lagier, P. Brouqui, D. Raoult // *Int. J. Antimicrob.* – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
36. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread / M.J. Vincent, E. Bergeron, S. Benjannet, B.R. Erickson, P.E. Rollin, T.G. Ksiazek, N.G. Seidah, S.T. Nichol // *Viol. J.* – 2005. – № 2. – P. 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
37. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia / Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2020. – Vol. 20, № 43. – P. E019.
38. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19 – versione 2.0 2020. – SIMIT Societa Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione regione Lombardia, 2020. – P. 2.
39. Touret F., de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19 // *Antiviral. Res.* – 2020. – № 177. – P. 104762. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104762
40. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 / A. Cortegiani, G. Ippolito, M. Ippolito, A. Giarratano, S. Einav // *J. Crit. Care.* – 2020. – № 57. – P. 279–283. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
41. Melles R.B., Marmor M.F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132, № 12. – P. 1453–1460. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459

42. Virological and clinical cure in Covid-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis / P. Sarma, H. Kaur, H. Kumar, D. Mahendru, P. Avti, A. Bhattacharyya, M. Prajapat, N. Shekhar [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 776–785. DOI: 10.1002/jmv.25898
43. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret, J. Lagier, P. Parola, V.T. Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
44. From naproxen repurposing to naproxen analogues and their antiviral activity against influenza A virus / S. Dilly, A. Fotso Fotso, N. Lejal, G. Zedda, M. Chebbo, F. Rahman, S. Companys, H.C. Bertrand [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61, № 16. – P. 7202–7217. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00557
45. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in Streptozotocin-induced diabetic rats / W. Qiao, C. Wang, B. Chen, F. Zhang, Y. Liu, Q. Lu, H. Guo, C. Yan [et al.] // *Cardiology.* – 2015. – Vol. 131, № 2. – P. 97–106. DOI: 10.1159/000375362
46. Adnet F., Clama Schwok A. Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically Ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID) [Электронный ресурс] // *ClinicalTrials.gov.* – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633> (дата обращения: 12.05.2020).
47. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19 // *BMJ.* – 2020. – № 27. – P. 368: m1185. DOI: 10.1136/bmj.m1185
48. Kotch C., Barrett D., Teachey D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome // *Expert review of clinical immunology.* – 2019. – Vol. 15, № 8. – P. 813–822. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904
49. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease / P. Richardson, I. Griffin, C. Tucker, D. Smith, O. Oechlsle, A. Phelan, M. Rawling, E. Savory, J. Stebbing // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. e30–e31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
50. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells / S. Matsuyama, N. Nao, K. Shirato, M. Kawase, S. Saito, I. Takayama, N. Nagata, T. Sekizuka [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2020. – Vol. 31, № 117 (13). – P. 7001–7003. DOI: 10.1073/pnas.2002589117
51. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing / D.E. Gordon, G.M. Jang, M. Bouhaddou, J. Xu, K. Obernier, M.J. O’Meara, J.Z. Guo, D.L. Swaney [et al.] // *BioRxiv.* – 2020. – Vol. 27. – P. 45. DOI: 10.1101/2020.03.22.002386
52. Farouka A., Salmanb S. Dapsone and doxycycline could be potential treatment modalities for COVID-19 // *Medical Hypotheses.* – 2020. – № 140. – P. 109768. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109768
53. Alschulera E.L., Kast R.E. Dapsone, colchicine and olanzapine as treatment adjuncts to prevent COVID-19 associated adult respiratory distress syndrome (ARDS) // *Medical Hypotheses.* – 2020. – № 141. – P. 109774. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109774
54. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review // *Journal of medical virology.* – 2020. – Vol. 92, № 5. – P. 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707
55. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell, C.A. Baggerly, C.B. French, J.L. Aliano, H.P. Bhattoa // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. E988. DOI: 10.3390/nu12040988
56. Aranow C. Vitamin D and the immune system // *J. Investig. Med.* – 2011. – Vol. 59, № 6. – P. 881–886. DOI: 10.2311/JIM.0b013e31821b8755
57. Nair R., Maseeh A. Vitamin D. The «sunshine» vitamin // *J. Pharmacol. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 118–126. DOI: 10.4103/0976-500X.95506
58. Kennel K.A., Drake M.T., Hurley D.L. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat // *Mayo Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85, № 8. – P. 752–757. DOI: 10.4065/mcp.2010.0138
59. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete peruminant calves / B. Nonnecke, J. McGill, J. Ridpath, R.E. Sacco, J.D. Lippolis, T.A. Reinhardt // *Journal of dairy science.* – 2014. – Vol. 97, № 9. – P. 5566–5579. DOI: 10.3168/jds.2014-8293
60. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper, L. Greenberg, J.F. Aloia, P. Bergman, G. Dubnov-Raz, S. Esposito [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 15, № 356. – P. i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
61. Wimalawansa S.J. Reducing Risks from COVID-19: Cost-Effective Ways of Strengthening Individual’s and the Population Immunity with Vitamin D // *J. Endocrinol. Sci.* – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 5–13.
62. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study / J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, D.R. De Siaty, M. Horoi, S.D. Le Bon, A. Rodriguez, D. Dequanter, S. Blecic [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 277, № 8. – P. 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
63. Doty R.L. Treatment for smell and taste disorders: a critical review // *Handb. Clin. Neurol.* – 2019. – № 164. – P. 455–479. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3

*COVID-19: известные препараты, новые возможности / А.Х. Аширметов, И.Р. Мавлянов, З.И. Мавлянов, Г.Ж. Жарылкасынова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 170–180. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.19*

UDC 614.40: 615.7  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.19.eng

Read  
online 

Review

## COVID-19: WELL-KNOWN DRUGS, NEW OPPORTUNITIES

**A.Kh. Ashirmetov<sup>1</sup>, I.R. Mavlyanov<sup>2</sup>, Z.I. Mavlyanov<sup>2</sup>, G.Zh. Zharylkasynova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Uzbekistan's Public Healthcare Ministry, 26 Spitamena Str., Tashkent, 100121, Uzbekistan

<sup>2</sup>Tashkent Institute for Post-Graduate Medical Education, 12 Sharafa Ave., Tashkent, 100000, Uzbekistan

<sup>3</sup>Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, 1 Navoi Ave., Bukhara, 200118, Uzbekistan

*Up to now, coronavirus infection that causes an acute respiratory syndrome has been detected almost in all countries worldwide. Global spread of SARS-CoV-2 virus has become a world pandemic and there is no efficient and commonly accepted conventional therapy against COVID-19. Due to the existing emergency most drugs that can potentially be used to treat COVID-19 are allowed to be applied only basing on certain data probing their safety and efficiency against SARS-CoV. At present only Lopinavir/Ritonavir and Remdesivir are the only anti-virus drugs that are included into well-recognized management procedures for COVID-19 treatment; an acceptable alternative could probably be combined therapy that includes Hydroxychloroquine and Azithromycin. Given the existing situation, a lot of drugs that are usually used to treat other diseases are now being suggested as probable ways to treat COVID-19 taking into account all the available knowledge on pathophysiology of the infection.*

*In this review, basing on available data on how SARS-CoV-2 virus enters a cell and pathophysiological aspects of cytokine storm development, we have strived to highlight certain prospects related to applying anti-viral medications, anti-inflammatory and immune-suppressing drugs, vitamins and microelements that are widely used to treat and prevent various diseases. Most tested drugs as well as zinc preparations, and vitamins C and D<sub>3</sub> turned out to have not only immune-modulating but also anti-inflammatory properties; or either they were able to block ways for the virus to enter a cell or disrupt SARS-CoV-2 intracellular replication.*

*Having leant from previous experience in fighting against SARS and MERS, doctors have applied some existing drugs to treat COVID-19 infections in their clinical practices; clinical tests aimed at confirming their safety and efficiency in treating COVID-19 are still being performed at the moment. Although a lot of various treatment procedures have been suggested, it is necessary to perform specifically planned randomized clinical trials based on evidence-based medicine principles, if we want to determine the most suitable ones.*

**Key words:** coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, anti-viral medications, immune-modulating drugs, anti-inflammatory drugs, medications, clinical tests.

### References

1. Li H., Liu S.-M., Yu X.-H., Tang C.-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
2. Morse J.S., Lalonde T., Xu S., Liu W.R. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*, 2020, vol. 21, no. 5, pp. 730–738. DOI: 10.1002/cbic.202000047
3. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B. [et al.]. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y. [et al.]. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv*, 2020, no. 23, pp. 18. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
5. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 418–423. DOI: 10.1002/jmv.25681

© Ashirmetov A.Kh., Mavlyanov I.R., Mavlyanov Z.I., Zharylkasynova G.Zh., 2020

**Abdurashid Kh. Ashirmetov** – Doctor of Medical Science, Professor, Chief expert (e-mail: rrrh@mail.ru; tel.: +9 (98974) 40-47-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-2911>).

**Iskandar R. Mavlyanov** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Clinical Pharmacology Department (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; tel.: +9 (98946) 08-78-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-3498>).

**Zafar I. Mavlyanov** – Doctor of Medical Science, Associate professor at the Clinical Pharmacology Department (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; tel.: +9 (98951) 69-08-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-9613>).

**Gaukhar Zh. Zharylkasynova** – Candidate of Medical Sciences, Vice-rector responsible for education, Associate professor at the Department of Post-Graduate studies for General Practitioners (e-mail: gavhar72@inbox.ru; tel.: +9 (98914) 48-48-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5376-3034>).

6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*, 2020, no. 31, pp. 23. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042
7. Qiu T., Mao T., Wang Y., Zhou M., Qiu J., Wang J., Xu J., Cao Z. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus. *J. Genet. Genom.*, 2020, vol. 20, no. 47 (2), pp. 115–117. DOI: 10.1016/j.jgg.2020.01.003
8. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E., Cafaro G., Bonifacio A.F., Bursi R., Perricone R., Gerli R. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19 *Journal of Autoimmunity. Journal of Autoimmunity*, 2020, vol. 111, pp. 102468. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102468
9. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y. [et al.]. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 2020, no. 214, pp. 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
10. Favallia E.G., Ingegnoli F., De Lucia O., Cincinelli G., Cima R., Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity Reviews*, 2020, vol. 19, no. 5, pp. 102523. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102523
11. Geng Y.-J., Wei Z.-Y., Qian H.-Y., Huang J., Lodato R., Castriotta R.J. [et al.]. Castriotta Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019. *Cardiovascular Pathology*, 2020, no. 47, pp. 107228. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107228
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., HLH Across Speciality Collaboration. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 28, no. 395 (10229), pp. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 1, no. 130 (5), pp. 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647
14. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W. [et al.]. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
15. Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I., Hui D.S.C., Yuen K.-Y. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 327–347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37
16. Martinez M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 5, pp. 7. DOI: 10.1128/AAC.00399-20
17. Elfiky A.A. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci.*, 2020, vol. 15, no. 253, pp. 117592. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592
18. Li H., Wang Y.M., Xu J.Y., Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.*, 2020, vol. 5, no. 43 (0), pp. E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002
19. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H. [et al.]. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 17, no. 323 (11), pp. 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> DOI: 10.1001/jama.2020.1585
20. Arabi Y.M., Asiri A.Y., Assiri A.M., Jokhdar H.A.A., Allothman A., Balkhy H.H., Aljohani S., Al Harbi S. [et al.]. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*, 2020, vol. 3, no. 21 (1), pp. 8. DOI: 10.1186/s13063-019-3846-x
21. Lim J., Jeon S., Shin H.Y., Kim M.J., Seong Y.M., Lee W.J., Choe K.W., Kang Y.M., Lee B., S.J. Park Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J. Korean. Med. Sci.*, 2020, vol. 17, no. 35 (6), pp. e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79
22. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell. Res.*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
23. Jordan P.C., Stevens S.K., Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir. Chem. Chemother.*, 2018, vol. 26, pp. 1631083325.
24. Cao Yu-C., Deng Q.-X., Dai S.-X. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, vol. 35, pp. 101647. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101647
25. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*, 2020, vol. 14, no. 1, vol. 58–60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
26. Elfiky A.A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sciences*, 2020, vol. 1, no. 248, pp. 117477. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117477
27. Khamitov R.A., Loginova S., Shchukina V.N., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Shuster A.M. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr. Virusol.*, 2008, vol. 53, no. 4, pp. 9–13.
28. Wang Z., Chen X., Lu Y., Chen F., Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci. Trends.*, 2020, vol. 16, no. 14 (1), pp. 64–68. DOI: 10.5582/bst.2020.01030
29. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nature biotechnology*, 2020, vol. 38, no. 4, pp. 389–381. DOI: 10.1038/d41587-020-00003-1

30. Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am. J. Chin. Med.*, 2020, vol. 48, no. 3, pp. 737–762. DOI: 10.1142/S0192415X20500378
31. Hellmich B., Agueda A., Monti S., Buttgerit F., de Boysson H., Brouwer E., Cassie R., Cid M.C. [et al.]. Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 1, pp. 19–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
32. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N., Cervera R., Doria A. [et al.]. Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2019, vol. 78, no. 6, pp. 736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
33. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). *Centers for Disease Control and Prevention*, 2020, pp. 13.
34. Shukla A.M., Shukla A.W. Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues. *Drugs Context.*, 2019, vol. 25, no. 8, pp. 12. DOI: 10.7573/dic.2019-9-1
35. Colson P., Rolain J.-M., Lagier J.-C., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob.*, 2020, vol. 55, no. 4, pp. 105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
36. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viol. J.*, 2005, no. 2, pp. 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
37. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2020, vol. 20, no. 43, pp. E019.
38. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19 – versione 2.0 2020. SIMIT Societa Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione regione Lombardia, 2020, 2 p.
39. Touret F., de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral. Res.*, 2020, no. 177, pp. 104762. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104762
40. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care.*, 2020, no. 57, pp. 279–283. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
41. Melles R.B., Marmor M.F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.*, 2014, vol. 132, no. 12, pp. 1453–1460. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459
42. Sarma P., Kaur H., Kumar H., Mahendru D., Avti P., Bhattacharyya A., Prajapat M., Shekhar N. [et al.]. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 7, pp. 776–785. DOI: 10.1002/jmv.25898
43. Gautret P., Lagier J., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., Doudier B., Courjon J. [et al.]. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
44. Dilly S., Fotso Fotso A., Lejal N., Zedda G., Chebbo M., Rahman F., Companys S., Bertrand H.C. [et al.]. From naproxen repurposing to naproxen analogues and their antiviral activity against influenza A virus. *J. Med. Chem.*, 2018, vol. 61, no. 16, pp. 7202–7217. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00557
45. Qiao W., Wang C., Chen B., Zhang F., Liu Y., Lu Q., Guo H., Yan C. [et al.]. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*, 2015, vol. 131, no. 2, pp. 97–106. DOI: 10.1159/000375362
46. Adnet F., Clama Schwock A. Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically Ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID). *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633> (12.05.2020).
47. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19. *BMJ*, 2020, no. 27, pp. 368: m1185. DOI: 10.1136/bmj.m1185
48. Kotch C., Barrett D., Teachey D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert review of clinical immunology*, 2019, vol. 15, no. 8, pp. 813–822. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904
49. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A., Rawling M., Savory E., Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. e30–e31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
50. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T. [et al.]. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, vol. 31, no. 117 (13), pp. 7001–7003. DOI: 10.1073/pnas.2002589117
51. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M., Xu J., Obernier K., O’Meara M.J., Guo J.Z., Swaney D.L. [et al.]. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *BioRxiv*, 2020, vol. 27, pp. 45. DOI: 10.1101/2020.03.22.002386
52. Farouka A., Salmanb S. Dapsone and doxycycline could be potential treatment modalities for COVID-19. *Medical Hypotheses*, 2020, no. 140, pp. 109768. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109768
53. Altschulera E.L., Kast R.E. Dapsone, colchicine and olanzapine as treatment adjuncts to prevent COVID-19 associated adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Medical Hypotheses*, 2020, no. 141, pp. 109774. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109774
54. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *Journal of medical virology*, 2020, vol. 92, no. 5, pp. 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707
55. [http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30589-4/h0330](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30589-4/h0330) Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa H.P. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. E988. DOI: 10.3390/nu12040988

56. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.*, 2011, vol. 59, no. 6, pp. 881–886. DOI: 10.231/JIM.0b013e31821b8755
57. Nair R., Maseeh A. Vitamin D. The «sunshine» vitamin. *J. Pharmacol Pharmacother*, 2012, vol. 3, no. 2, pp. 118–126. DOI: 10.4103/0976-500X.95506
58. Kennel K.A., Drake M.T., Hurley D.L. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo. Clin. Proc.*, 2010, vol. 85, no. 8, pp. 752–757. DOI: 10.4065/mcp.2010.0138
59. Nonnecke B., McGill J., Ridpath J., Sacco R.E., Lippolis J.D., Reinhardt T.A. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete pre-ruminant calves. *Journal of dairy science*, 2014, vol. 97, no. 9, pp. 5566–5579. DOI: 10.3168/jds.2014-8293
60. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G., Esposito S. [et al.]. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 2017, vol. 15, no. 356, pp. i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
61. Wimalawansa S.J. Reducing Risks from COVID-19: Cost-Effective Ways of Strengthening Individual's and the Population Immunity with Vitamin D. *J. Endocrinol. Sci.*, 2020, vol. 2, no. 2, pp. 5–13.
62. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S. [et al.]. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*, 2020, vol. 277, no. 8, pp. 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
63. Doty R.L. Treatment for smell and taste disorders: a critical review. *Handb. Clin. Neurol*, 2019, no. 164, pp. 455–479. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3

Ashirmetov A.Kh., Mavlyanov I.R., Mavlyanov Z.I., Zharylkasynova G.Zh. COVID-19: well-known drugs, new opportunities. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 170–180. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.19.eng

Получена: 30.08.2020

Принята: 11.11.2020

Опубликована: 30.12.2020



Обзорная статья

## СОВРЕМЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

**Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева**

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

По данным Росстата, первичная заболеваемость болезнями органов дыхания в 2018 г. составила 35 982 на 100 тысяч населения, а в структуре общей заболеваемости населения болезни органов дыхания занимают более 25 % и во многом зависят от наличия факторов риска. В отдельную группу среди заболеваний органов дыхания выделены диссеминированные заболевания легких, объединенные по рентгенологическому признаку. Проведен обзор современных факторов риска развития диссеминированных заболеваний легких для использования их на этапе диагностики. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed.

О сложности проблемы говорит существование множества классификаций диссеминированных заболеваний легких, основанных на особенностях морфологического субстрата, этиологии и других признаках. Пациенты с диссеминированными поражениями легких имеют схожую рентгенологическую картину заболевания, результаты общеклинических анализов также не имеют патогномоничных особенностей. В клинической практике чаще выделяют диссеминации инфекционного генеза (туберкулез, ВИЧ-ассоциированные диссеминации, грибковые поражения) и неинфекционного генеза (диссеминации опухолевой природы, интерстициальные заболевания легких, болезни накопления и другие). В обзоре представлены факторы, влияющие как на появление, так и течение заболеваний легких, сопровождающихся синдромом диссеминации. Наибольшее внимание уделено социально значимым заболеваниям, при которых факторы риска врач может выявить из анамнеза и использовать для дифференциальной диагностики. Разработка системы профилактических мероприятий, направленных на снижение риска диссеминированных заболеваний легких, позволит предупреждать заболеваемость и смертность пациентов с легочными диссеминациями, связанными с корригируемыми факторами риска.

**Ключевые слова:** синдром легочной диссеминации, факторы риска, интерстициальные заболевания легких, туберкулез, пневмония, ВИЧ-инфекция, бронхиолоальвеолярный рак, амилоидоз, пневмокониозы.

В XXI в. заболевания органов дыхания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости населения Российской Федерации, на высоком уровне сохраняются показатели инвалидности и смертности. По данным Росстата первичная заболеваемость болезнями органов дыхания в 2018 г. составила 35 982 на 100 тысяч населения, а в структуре общей заболеваемости населения болезни органов дыхания занимают 25,1 %<sup>1</sup>. Высокие показатели заболеваемости во многом зависят от наличия факторов риска: образ жизни, курение, бактериальные и вирусные инфекции, наличие сопутствующих заболеваний, воздействие профессиональных факторов, среда обитания и экология [1].

В структуре заболеваний органов дыхания немалую долю составляют диссеминированные заболевания легких, выделенные в отдельную группу по

рентгенологическому признаку и значительно отличающиеся по этиологии и лечебной тактике [2, 3]. Широко применяется в клинической практике классификация М.М. Ильковича и А.Н. Кокосова, основанная на особенностях морфологического субстрата при различных формах легочных диссеминаций. Существуют классификации, основанные на этиологии. Для рутинной практики можно условно разделить заболевания, проявляющиеся синдромом легочной диссеминации, на инфекционного (туберкулез, ВИЧ-ассоциированные диссеминации, грибковые поражения) и неинфекционного генеза (диссеминации опухолевой природы, интерстициальные заболевания легких, болезни накопления и другие) [2, 3].

Ввиду обширности «списка» заболеваний и общности рентгенологических проявлений актуальными являются вопросы сокращения сроков диффе-

© Бородулина Е.А., Яковлева Е.В., 2020

**Бородулина Елена Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии (e-mail: borodulinbe@yandex.ru; тел.: 8 (917) 958-34-82; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>).

**Яковлева Елена Вадимовна** – ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии (e-mail: elena130894@mail.ru; тел.: 8 (987) 950-11-89; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1858-5206>).

<sup>1</sup> Здравоохранение в России. 2019: стат. сб. – М.: Росстат, 2019. – С. 29–31.

рениальной диагностики диссеминированных поражений легких. В литературе встречаются разные подходы к оптимизации дифференциальной диагностики, в том числе математические методы, в частности, А.Е. Янковской, И.В. Горбуновым, Г.Э. Черногорюком (2017) предложена разработка прикладной гибридной интеллектуальной системы дифференциальной диагностики диссеминированных заболеваний легких, базирующейся на принципах нечеткой логики [4].

**Цель исследования** – провести обзор современных факторов риска развития диссеминированных заболеваний легких для использования их на этапе диагностики.

Проведен обзор литературы по проблеме выявления факторов риска развития диссеминированных заболеваний легких. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed за последние 10 лет.

При обнаружении синдрома диссеминации врачу первичного звена необходимо исключить диссеминированный туберкулез. На этапе первичного сбора информации оцениваются анамнестические риски заболевания, прежде всего выявляется контакт с больным туберкулезом. Диссеминированный туберкулез является вторым по встречаемости, уступая инфильтративному, в настоящее время составляет 20–30 % в структуре форм туберкулеза.

Фактором увеличения числа больных с диссеминированным туберкулезом является ВИЧ-инфекция, особенно в стадии СПИД [5, 6]. По данным мета-анализа, проведенного M. Straetemans, A. Bierrenbach, N. Nagelkerke, пациенты с ВИЧ имеют риск развития туберкулеза в 20 раз выше по сравнению с иммунокомпетентными пациентами в странах с распространением ВИЧ не менее 1 % [6]. При диагностике все чаще выявляется коморбидность туберкулеза и ВИЧ как закономерных спутников по фактору распространения этих заболеваний преимущественно среди одних и тех же групп населения [7].

Основной формой туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является диссеминированный туберкулез, развивающийся чаще при снижении количества CD4-лимфоцитов до 200 кл/мкл крови и менее [8].

В патогенезе диссеминированного туберкулеза, который может развиваться и спустя много лет после спонтанного или лекарственного излечения первичного туберкулеза (поздняя генерализация) у больных ВИЧ-инфекцией, ключевым звеном является распространение микобактерий туберкулеза гематогенным, лимфогенным, лимфогематогенным путями [9].

На основании КТ-исследования выделяются три типа острой туберкулезной диссеминации на поздних стадиях ВИЧ с иммуносупрессией: милиарная, смешанная (состоящая из очагов разных размеров – от мелких до крупных) и бронхолюбулярная

казеозная пневмония. У больных с милиарной (лимфогематогенной) диссеминацией определяются мелкие (2–4 мм в диаметре) очаги низкой и средней интенсивности, а количество CD4-лимфоцитов колеблется в диапазоне 98–40 кл/мкл крови. У пациентов со смешанной диссеминацией (также лимфогематогенной) – очаги от 2 до 10 мм в диаметре, при этом количество CD4-лимфоцитов не превышает 39–20 кл/мкл крови. У пациентов с бронхолюбулярной казеозной пневмонией определяются очаги различных размеров с превалированием крупных очагов с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов с множественными полостями, что свидетельствует о сочетанной лимфогематогенной и бронхогенной диссеминации. Количество CD4-лимфоцитов менее 19 кл/мкл крови указывает на потерю иммунного контроля за развитием и ограничением туберкулезного воспаления, что приводит к развитию острого диссеминированного и милиарного туберкулеза, наиболее часто приводящих к смерти [10].

Среди больных с коморбидностью ВИЧ/туберкулез чаще встречаются мужчины, ведущие беспорядочную половую жизнь, курящие и злоупотребляющие алкоголем [11]. В настоящее время значительно увеличилось и количество женщин детородного возраста, больных ВИЧ, в результате увеличивается количество детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей. Дети, больные ВИЧ-инфекцией, также являются группой риска по диссеминированным заболеваниям легких [12].

В исследовании J.P. Aguilar, M.B. Arriaga, M.N. Rodas, E. Martins Netto [13] изучены риски летальных исходов при лечении туберкулеза. Неудача лечения объяснялась, в первую очередь, курением и возрастом, а не полом, доходом, уровнем образования, потреблением алкоголя или семейным положением. Было установлено, что возраст старше 50 лет увеличивает вероятность летального исхода у пациентов с туберкулезом в 2,8 раза, а курение в анамнезе – в 2,1 раза. Другие авторы курение табака, злоупотребление алкоголем, а также сахарный диабет и низкий индекс массы тела рассматривают как важнейшие индивидуальные факторы риска туберкулеза, а их сочетание ассоциируют с увеличением риска активного туберкулеза в 3–4 раза [14].

Пневмоцистная пневмония с первых случаев появления ВИЧ-инфекции являлась основным оппортунистическим ВИЧ-ассоциированным заболеванием во многих странах. Рентгенологически проявляется по типу двусторонней интерстициальной пневмонии или двусторонней мелкоочаговой пневмонии; у подавляющего числа пациентов развивается при количестве CD4-лимфоцитов в крови менее 100 клеток в мкл, в единичных случаях – более 200 клеток в мкл [15–17]. Патогенез пневмоцистной пневмонии включает три стадии:

1) прикрепление цист и трофозоитов к альвеолцитам I типа;

2) десквамация альвеолярного эпителия и увеличение цист внутри альвеолярных макрофагов;

3) реактивный альвеолит, сопровождающийся клинической симптоматикой с признаками дыхательной недостаточности.

Диагностика проводится на основании обнаружения этиологического фактора – *pneumocystis jirovecii*, но возможности для исследования имеются не во всех регионах [15].

Заболеемость бактериальными пневмониями у ВИЧ-инфицированных в 5–10 раз превышает показатель в популяции. Значимыми факторами риска развития внебольничной пневмонии признаны потребление наркотиков, табакокурение, ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия, цирроз печени и отсутствие или перерывы в применении АРВТ [18]. Клиническая картина бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных не отличается от таковой у неинфицированных людей, однако развивается намного быстрее, чаще возникает бактериемия, возрастает риск дыхательной недостаточности [19].

Безусловными факторами риска как для туберкулеза, так и для пневмонии является наличие социальной отягощенности: низкий доход, отсутствие собственного места жительства, безработица, пребывание в пенитенциарной системе, экологическое неблагополучие [1, 20, 21].

Диссеминированные поражения легких неинфекционного генеза включают диссеминации опухолевой природы (бронхиолоальвеолярный рак, метастатическое поражение, лимфангиолейомиоматоз), интерстициальные заболевания легких (альвеолиты, гранулематозы, системные васкулиты с поражением легких) и болезни накопления (бронхолегочный амилоидоз, альвеолярный микролитиаз и др.) [2, 3].

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР) как диссеминированное поражение легких опухолевой природы представляет собой разновидность аденокарциномы легкого, распространяющейся вдоль межальвеолярных перегородок без признаков сосудистой, плевральной и стромальной инвазии. Опухоль не образует собственной стромы и использует в качестве последней альвеолярные перегородки. БАР возникает из клеток бронхиолоальвеолярного эпителия, подвергшегося мукоидной метаплазии (бокаловидных клеток), и пневмоцитов II типа [22]. Среди факторов риска БАР указывается курение и носительство Т-лимфотропного вируса типа 1 (HTLV-1) [23, 24]. Курение можно рассматривать как важный фактор риска, являющийся общим для многих заболеваний легких как неинфекционного генеза, например БАР, так и инфекционного генеза, например туберкулеза, поскольку табачный дым изменяет восприимчивость слизистых оболочек дыхательной системы [13, 14, 25]. Наличие общих факторов риска усложняет дифференциальную диагностику диссеминированных заболеваний.

Интерстициальные заболевания легких представляют собой гетерогенную группу заболеваний и патологических состояний, характеризующихся раз-

личной степенью паренхиматозного неинфекционного воспаления (по типу альвеолита и / или гранулематоза) с последующим развитием фиброза. Традиционно принято выделять интерстициальные заболевания легких с неизвестной этиологией (идиопатический легочный фиброз, другие идиопатические интерстициальные пневмонии, легочные васкулиты, эозинофильные пневмонии и др.) и с известной этиологией (диффузные болезни соединительной ткани с поражением легких, экзогенный аллергический альвеолит, лекарственное повреждение, пневмокониозы и др.) [3]. Для заболеваний с известной этиологией факторы риска индивидуальны по каждой нозологии: длительный и интенсивный контакт с аллергеном как фактор риска экзогенного аллергического альвеолита («легкое фермера», «легкое сыровара»), прием амиодарона («амиодароновое легкое») [3, 26, 27]. Длительный производственный контакт с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, высокодисперсными сварочными аэрозолями является высоким профессиональным риском пневмокониозов [28, 29].

Среди болезней накопления наиболее часто встречается бронхолегочный амилоидоз. Этиология первичного амилоидоза до сих пор не ясна. Выделяют идиопатическую, наследственную и старческую формы первичного амилоидоза. Патогенез связан с повышенной секрецией иммуноглобулинов и амилоидных фибрилл, которые, соединяясь с белками сыворотки, поглощаются макрофагами и откладываются в органах и тканях в виде амилоида [29, 30]. Для вторичного амилоидоза характерны амилоидные фибриллы, содержащие так называемый амилоидный белок (амилоидный А-протеин). К факторам риска вторичного амилоидоза можно отнести наличие хронических гнойно-деструктивных процессов (бронхоэктатическая болезнь, остеомиелит), ревматических заболеваний и хронических заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) [31, 32].

Таким образом, несмотря на большое число проведенных исследований, разностороннее изучение диссеминированных заболеваний легких остается актуальным. Пациенты с диссеминированными поражениями легких имеют схожую рентгенологическую картину заболевания, результаты общеклинических анализов также не имеют патогномоничных особенностей. Одним из достоверных методов верификации легочных диссеминаций является биопсия, позволяющая определить, какие структуры легкого и в какой степени вовлечены в процесс, проявляющийся на рентгенограмме диссеминацией.

Патогенез легочных диссеминаций различен, тем не менее можно выделить общие факторы риска для диссеминаций инфекционного генеза: сопутствующая ВИЧ-инфекция, курение, злоупотребление алкоголем, пребывание в пенитенциарной системе, низкий уровень дохода, неблагоприятная

экологическая ситуация. Факторы риска, которые врач может выявить изначально и использовать для дифференциальной диагностики инфекционных и неинфекционных легочных диссеминаций, относятся к данным анамнеза пациента: образ жизни и наличие вредных привычек, профессиональный или бытовой контакт с пылью и аллергенами, принимаемые лекарственные препараты (корректируемые факторы риска), а также сопутствующие заболевания и наследственность (некорректируемые факторы риска).

Разработка системы профилактических мероприятий, направленных на снижение риска диссеминированных заболеваний легких, позволит предупредить заболеваемость и смертность пациентов с легочными диссеминациями, связанными с корректируемыми факторами риска.

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

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

### Список литературы

1. Среда обитания и заболеваемость населения Самары болезнями органов дыхания / О.В. Сазонова, О.Н. Исакова, И.Ф. Сухачёва, М.В. Комарова // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 33–36.
2. Wallis A., Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases // *BMJ*. – 2015. – Vol. 7. – P. 70–72. DOI: 10.1136/bmj.h2072
3. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких // *Доктор.Ру*. – 2013. – Т. 86, № 8. – С. 41–45.
4. Янковская А.Е., Горбунов И.В., Черногорюк Г.Э. Влияние способа вычисления весовых коэффициентов признаков и построения безизбыточных безусловных диагностических тестов для гибридной интеллектуальной системы дифференциальной диагностики диссеминированных заболеваний легких // VII Всероссийская научно-практическая конференция «Нечеткие системы, мягкие вычисления и интеллектуальные технологии». – СПб., 2017. – Т. 2. – С. 191–200.
5. Загдын З.М. Основные факторы риска и их влияние на распространение двойной инфекции ВИЧ/туберкулез // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 137–149.
6. The effect of tuberculosis on mortality in HIV-positive people: meta-analysis / M. Straetemans, A.L. Bierrenbach, N. Nagelkerke, P. Glaziou, M.J. van der Werf // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 30, № 5 (12). – P. 45–47. DOI: 10.1371/journal.pone.001524
7. Бородулина Е., Вдоушкина Е., Инькова А. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // *Врач*. – 2020. – Т. 31, № 1. – С. 37–43.
8. Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Мишина А.В. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 8–13.
9. Cardona P.J. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis // *Enferm Infec Microbiol Clin*. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 38–46. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.10.015
10. Сравнительный анализ семиотики диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным компьютерной томографии / Р.Б. Амансахедов, И.В. Лимарова, А.В. Перфильев, Р.Ю. Абдуллаев, А.Т. Сигаев, А.Э. Эргешов // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 79–84.
11. Факторы риска, способствующие формированию сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции в приморском крае / М.С. Корнилов, А.А. Яковлев, Е.С. Поздеева, С.Н. Жданова // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 73, № 3. – С. 87–91.
12. Еременко Е.П., Бородулина Е.А., Амосова Е.А. ВИЧ-инфекция у детей как фактор риска туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 18–21.
13. Smoking and pulmonary tuberculosis treatment failure: a case-control study / J.P. Aguilar, M.B. Arriaga, M.N. Rodas, E. Martins Netto // *J Bras Pneumol*. – 2019. – Vol. 25, № 45 (2). – P. 28–31. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180359
14. Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: individual participant data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries / J. Patra, P. Jha, J. Rehm, W. Suraweera // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 2, № 9 (5). – P. 78–83. DOI: 10.1371/journal.pone.0096433
15. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) // *Проблемы медицинской микологии*. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 13–20.
16. Ермак Т.Н., Кравченко А.В. Развитие пневмоцистоза и токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией при отсутствии выраженного иммунодефицита // *Журнал инфектологии*. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 30–34.
17. Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review / Y.S. Huang, J.J. Yang, N.Y. Lee, G.J. Chen, W.C. Ko, H.Y. Sun, C.C. Hung // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther*. – 2017. – Vol. 15, № 9. – P. 873–892. DOI: 10.1080/14787210.2017.1364991
18. Зимина В.Н., Астафьев А.В. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика // *Пульмонология*. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 488–497.
19. Бозоян А.А., Пузырева Л.В. Особенности бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных // *Крымский терапевтический журнал*. – 2019. – № 2. – С. 28–32.
20. Risk factors associated with Tuberculosis among people living with HIV/AIDS: A pair-matched case-control study in Guangxi, China / Z. Cui, M. Lin, S. Nie, R. Lan // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 36–39. DOI: 10.1371/journal.pone.0173976

21. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs / D.R. Silva, M. Muñoz-Torrico, R. Duarte, T. Galvão, E.H. Bonini, F.F. Arbex, M.A. Arbex, V.M. Augusto, M.F. Rabahi, F.C. Mello // J. Bras. Pneumol. – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 145–152. DOI: 10.1590/s1806-37562017000000443
22. Уразовский Н.Ю., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Проблемы дифференциального диагноза бронхиолоальвеолярного рака // Клиническая практика. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 61–72.
23. Tobacco smoking as a risk factor of bronchioloalveolar carcinoma of the lung: pooled analysis of seven case-control studies in the International Lung Cancer Consortium (ILCCO) / P. Boffetta, V. Jayaprakash, P. Yang, K. Asomaning, J.E. Muscat, A.G. Schwartz, Z.F. Zhang, L. Le Marchand [et al.] // Cancer Causes Control. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 73–79. DOI: 10.1007/s10552-010-9676-5
24. Risk of bronchioloalveolar carcinoma in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I): case-control study results / H. Nomori, T. Mori, K. Iyama, T. Okamoto, M. Kamakura // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 19–23. DOI: 10.5761/atcs.oa.09.01529
25. O'Leary S.M., Coleman M.M., Chew W.M. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to mycobacterium tuberculosis // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 190, № 12. – P. 1430–1436. DOI: 10.1164/rccm.201407-1385OC
26. Косарев В., Бабанов С. Экзогенный аллергический альвеолит // Врач. – 2013. – № 2. – С. 2–6.
27. Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Canadian historical perspective // Can. Respir. J. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 277–286. DOI: 10.1155/2014/128940
28. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Профессиональные заболевания легких: статистические показатели, оценка рисков и биологические маркеры // Медицина неотложных состояний. – 2018. – Т. 88, № 1. – С. 142–150.
29. Trends in global, regional and national incidence of pneumoconiosis caused by different aetiologies: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2017 / P. Shi, X. Xing, S. Xi, H. Jing, J. Yuan, Z. Fu, H. Zhao // Occup. Environ. Med. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 407–414. DOI: 10.1136/oemed-2019-106321
30. Амилоидоз легких: основы диагностики / Е.А. Гомзикова, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, А.В. Курков // Практическая пульмонология. – 2017. – № 3. – С. 90–97.
31. Khor A., Colby T.V. Amyloidosis of the Lung // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2017. – Vol. 141, № 2. – P. 247–254. DOI: 10.5858/arpa.2016-0102-RA
32. Проблемы диагностики вторичного амилоидоза при ревматических заболеваниях / А.С. Повзун, Е.В. Щемелева, С.А. Повзун, М.И. Сафроев // Скорая медицинская помощь. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 47–51.

*Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Современные факторы риска диссеминированных заболеваний легких // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 181–187. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.20*

UDC 616.24-002

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.20.eng

Read  
online



Review

## CONTEMPORARY RISK FACTORS THAT CAUSE DISSEMINATED LUNG DISEASES

**E.A. Borodulina, E.V. Yakovleva**

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

*As per data provided by Rosstat, in 2018 primary morbidity with respiratory diseases amounted to 35 982 per 100 thousand people; respiratory diseases account for more than 25 % in the structure of overall population morbidity and they to a great extent depend on risk factors occurrence. Disseminated lung diseases are combined into one specific group among respiratory diseases as per x-ray evidence.*

*Our research goal was to review contemporary risk factors that cause disseminated lung diseases in order to apply them in diagnostics. We searched for scientific works that were relevant for our research in such databases as RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, and PubMed.*

© Borodulina E.A., Yakovleva E.V., 2020

**Elena A. Borodulina** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Phthysiology and Pulmonology Department (e-mail: borodulinbe@yandex.ru; tel.: +7 (917) 958-34-82; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>).

**Elena V. Yakovleva** – Registrar at the Phthysiology and Pulmonology Department (e-mail: elena130894@mail.ru; tel.: +7 (987) 950-11-89; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1858-5206>).

There are a lot of classifications for disseminated lung diseases based on morphologic substrate peculiarities, etiology and other signs; it proves the issue is truly complicated. Patients with disseminated damage to lungs have similar x-ray picture of the disease and results obtained via general clinical tests also have no pathognomonic peculiarities. Clinical experts usually divide disseminations into those with infectious genesis (tuberculosis, HIV-associated disseminations, and fungus diseases) and those with non-infectious genesis (tumor disseminations, interstitial lung diseases, lysosomal storage disorders, etc.). The review outlines factors that influence both occurrence and development of lung diseases accompanied with dissemination syndrome. The greatest attention is paid to socially significant diseases as risk factors that cause them can be detected by a doctor in a patient's case history and applied for differential diagnostics. It is necessary to develop relevant prevention activities aimed at reducing risks of disseminated lung diseases as they will allow preventing morbidity and mortality among patients suffering from lung disseminations caused by correctable risk factors.

**Key words:** lung dissemination syndrome, risk factors, interstitial lung diseases, tuberculosis, pneumonia, HIV-infection, bronchiole-alveolar cancer, amyloidosis, pneumoconiosis.

## References

1. Sazonova O.V., Isakova O.N., Sukhacheva I.F., Komarova M.V. Habitat and incidence of respiratory organs diseases in the Samara population. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 4, pp. 33–36 (in Russian).
2. Wallis A., Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. *BMJ*, 2015, vol. 7, pp. 70–72. DOI: 10.1136/bmj.h2072
3. Il'kovich M.M., Novikova L.N., Il'kovich Yu.M. Discrepancies in Understanding Interstitial Lung Disease. *Doctor.Ru*, 2013, vol. 86, no. 8, pp. 41–45 (in Russian).
4. Yankovskaya A.E., Gorbunov I.V., Chernogoryuk G.E. Vliyanie sposoba vychisleniya vesovykh koeffitsientov priznakov i postroeniya bezizbytochnykh bezusloynykh diagnosticheskikh testov dlya gibridnoi intellektual'noi sistemy differentsial'noi diagnostiki disseminirovannykh zabolovaniy legkikh [Influence exerted by a procedure applied to calculate weighted coefficient of signs and building up irredundant unconditioned diagnostic tests for hybrid and intellectual system used for differential diagnostics of disseminated lung diseases]. *VII Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Nechetkie sistemy, myagkie vychisleniya i intellektual'nye tekhnologii»*. Sankt-Peterburg, 2017, vol. 2, pp. 191–200 (in Russian).
5. Zagdyn Z.M. The main risk factors and their impact on the HIV/tuberculosis epidemic. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*, 2019, vol. 27, no. 2, pp. 137–149 (in Russian).
6. Straetemans M., Bierrenbach A.L., Nagelkerke N., Glaziou P., van der Werf M.J. The effect of tuberculosis on mortality in HIV-positive people: meta-analysis. *PLoS One*, 2010, vol. 30, no. 5 (12), pp. 45–47. DOI: 10.1371/journal.pone.001524
7. Borodulina E., Vdoushkina E., In'kova A. Tuberculosis and HIV-infection. *Vrach*, 2020, vol. 31, no. 1, pp. 37–43 (in Russian).
8. Mishin V.Yu., Ergeshov A.E., Mishina A.V. Diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung lesions in patients with HIV infection (review). *Consilium Medicum*, 2018, vol. 20, no. 3, pp. 8–13 (in Russian).
9. Cardona P.J. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.*, 2018, vol. 36, no. 1, pp. 38–46. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.10.015
10. Amansakhedov R.B., Limarova I.V., Perfil'ev A.V., Abdullaev R.Yu., Sigaev A.T., Ergeshov A.E. Comparative analysis of the semiotics of disseminated pulmonary tuberculosis and exogenous allergic alveolitis in accordance with the data of computed tomography. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2016, vol. 97, no. 2, pp. 79–84 (in Russian).
11. Kornilov M.S., Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S., Zhdanova S.N. Risk factors that contribute to the formation of combined forms of tuberculosis and HIV infection in Primorsky krai. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 2018, no. 3 (73), pp. 87–91 (in Russian).
12. Eremenko E.P., Borodulina E.A., Amosova E.A. VICH-infektsiya u detei kak faktor riska tuberkuleza [HIV-infection in children as a tuberculosis risk factor]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 18–21 (in Russian).
13. Aguilar J.P., Arriaga M.B., Rodas M.N., Martins E. Netto Smoking and pulmonary tuberculosis treatment failure: a case-control study. *J. Bras. Pneumol.*, 2019, vol. 25, no. 45 (2), pp. 28–31. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180359
14. Patra J., Jha P., Rehm J., Suraweera W. Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: individual participant data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries. *PLoS One*, 2014, vol. 2, no. 9 (5), pp. 78–83. DOI: 10.1371/journal.pone.0096433
15. Borovitskii V.S. Pneumocystic pneumonia. Etiology, pathogenesis, clinic, differential diagnostics, treatment (lecture). *Problemy meditsinskoi mikologii*, 2012, vol. 14, no. 1, pp. 13–20 (in Russian).
16. Ermak T.N., Kravchenko A.V. Razvitiye pnevmotsistoza i toksoplazmoza u bol'nykh VICH-infektsiei pri otsutstvii vyrazhennogo immunodefitsita [Pneumocystosis and toxoplasmosis occurrence in patients with HIV-infection in case there is no apparent immune deficiency]. *Zhurnal infektologii*, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 30–34 (in Russian).
17. Huang Y.S., Yang J.J., Lee N.Y., Chen G.J., Ko W.C., Sun H.Y., Hung C.C. Treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: a review. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2017, vol. 15, no. 9, pp. 873–892. DOI: 10.1080/14787210.2017.1364991
18. Zimina V.N., Astaf'ev A.V. Community-acquired pneumonia in adult HIV-infected patients: course, treatment, and prevention. *Pul'monologiya*, 2016, vol. 26, no. 4, pp. 488–497 (in Russian).
19. Bozoyan A.A., Puzyreva L.V. Features of bacterial pneumonia at HIV-positive people. *Krymskii terapevticheskii zhurnal*, 2019, no. 2, pp. 28–32 (in Russian).
20. Cui Z., Lin M., Nie S., Lan R. Risk factors associated with Tuberculosis among people living with HIV/AIDS: A pair-matched case-control study in Guangxi, China. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 36–39. DOI: 10.1371/journal.pone.0173976

21. Silva D.R., Muñoz-Torrico M., Duarte R., Galvão T., Bonini E.H., Arbex F.F., Arbex M.A., Augusto V.M., Rabahi M.F., Mello F.C. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J. Bras. Pneumol.*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 145–152. DOI: 10.1590/s1806-37562017000000443
22. Urazovskii N.Yu., Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N. Problems of differential diagnosis of bronchioloalveolar carcinoma. *Klinicheskaya praktika*, 2013, vol. 15, no. 3, pp. 61–72 (in Russian).
23. Boffetta P., Jayaprakash V., Yang P., Asomaning K., Muscat J.E., Schwartz A.G., Zhang Z.F., Le Marchand L. [et al.]. Tobacco smoking as a risk factor of bronchioloalveolar carcinoma of the lung: pooled analysis of seven case-control studies in the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Cancer Causes. Control.*, 2011, vol. 22, no. 1, pp. 73–79. DOI: 10.1007/s10552-010-9676-5
24. Nomori H., Mori T., Iyama K., Okamoto T., Kamakura M. Risk of bronchioloalveolar carcinoma in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I): case-control study results. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2011, vol. 17, no. 1, pp. 19–23. DOI: 10.5761/atcs.0a.09.01529
25. O'Leary S.M., Coleman M.M., Chew W.M. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to mycobacterium tuberculosis. *Amer. J. Respir. Crit Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 12, pp. 1430–1436. DOI: 10.1164/rccm.201407-1385OC
26. Kosarev V., Babanov S. Exogenous allergic alveolitis. *Vrach*, 2013, no. 2, pp. 2–6 (in Russian).
27. Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Canadian historical perspective. *Can. Respir. J.*, 2014, vol. 21, no. 5, pp. 277–286. DOI: 10.1155/2014/128940
28. Babanov S.A., Budash D.S. Occupational lung diseases: statistical indicators, risk assessment and biological markers. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*, 2018, vol. 88, no. 1, pp. 142–150 (in Russian).
29. Shi P., Xing X., Xi S., Jing H., Yuan J., Fu Z., Zhao H. Trends in global, regional and national incidence of pneumoconiosis caused by different aetiologies: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *Occup. Environ. Med.*, 2020, vol. 77, no. 6, pp. 407–414. DOI: 10.1136/oemed-2019-106321
30. Gomzikova E.A., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Kurkov A.V. Pulmonary amyloidosis: basis of diagnosis. *Prakticheskaya pul'monologiya*, 2017, no. 3, pp. 90–97 (in Russian).
31. Khor A., Colby T.V. Amyloidosis of the Lung. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2017, vol. 141, no. 2, pp. 247–254. DOI: 10.5858/arpa.2016-0102-RA
32. Povzun A.S., Shchemeleva E.V., Povzun S.A., Safoev M.I. Problemy diagnostiki vtorichnogo amiloidoza pri revmaticheskikh zabolevaniyakh [Issues related to secondary amyloidosis diagnostics in patients with rheumatic diseases]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*, 2014, vol. 15, no. 3, pp. 47–51 (in Russian).

*Borodulina E.A., Yakovleva E.V. Contemporary risk factors that cause disseminated lung diseases. Health Risk Analysis, 2020, no. 4, pp. 181–187. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.20.eng*

Получена: 06.05.2020

Принята: 11.11.2020

Опубликована: 30.12.2020



Обзорная статья

## ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ЗАЩИТЫ РАБОТАЮЩИХ: ОБЗОР МИРОВОЙ ПРАКТИКИ

В.А. Капцов<sup>1</sup>, А.В. Чиркин<sup>2</sup><sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены, Россия, 125438, г. Москва, Пакгаузное шоссе, 1, корп. 1<sup>2</sup>ООО «Бета ПРО», Россия, 111024, г. Москва, ул. 2-я Кабельная, 2, стр. 6

Большое число рабочих мест в Российской Федерации не соответствует санитарно-гигиеническим требованиям, что определяет необходимость широкого использования средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД). Их выбор и применение не регулируются законодательством РФ так подробно, как в развитых странах. Это приводит к выбору заведомо недостаточно эффективных СИЗОД, их неправильному применению и, как следствие, развитию заболеваний.

Цель исследования – выявить требования к применению СИЗОД, выполнение которых в наибольшей степени снижает риск для жизни и здоровья работников. Проведено сравнение требований к выбору и применению СИЗОД в США, Австралии, Великобритании, Канаде, ФРГ, а также учитывались требования и рекомендации специалистов в ряде других стран. Сравнение акцентировалось на ключевых моментах, которые определяют способность своевременно используемых СИЗОД предотвратить воздействие воздушных загрязнений. К ним относятся: выбор СИЗОД для работы в особо опасных условиях; область допустимого применения СИЗОД разных конструкций (ожидаемые коэффициенты защиты); индивидуальный подбор и проверка соответствия маски лицу; своевременная замена противогазных фильтров; требования к подготовке работников и их руководителей.

Исследование показало, что оценка результатов использования СИЗОД и требования к работодателю в США более полно и подробно обоснованы. В США более благополучная ситуация с качеством и доступностью материалов для обучения выбору и применению СИЗОД работников, специалистов и руководителей. Результаты сравнения позволяют рекомендовать стандарт США 29 CFR 1910.134 как основу для разработки отечественных требований.

**Ключевые слова:** СИЗОД, эффективность средств индивидуальной защиты, коэффициент защиты, респираторы, мгновенно-опасная концентрация, изолирующие свойства маски, противогазные фильтры, снижение риска здоровью.

Для защиты работников от воздушных загрязнений используют разные способы (в порядке убывания эффективности): изменение технологии для устранения / уменьшения образования загрязнений, герметизация оборудования, автоматизация и дистанционное управление, вентиляция, защита временем. Если при их использовании воздействие превышает ПДК, применяется самый последний и самый ненадежный способ защиты – средства индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД). Чтобы эффект от их использования был макси-

мальный, в развитых странах есть требования, регулирующие выбор и организацию применения СИЗОД. Во многих странах за их основу брали требования США или Европейского союза (ЕС).

Рост доли рабочих мест, где загрязненность воздуха превышает ПДК, привел к росту использования СИЗОД в Российской Федерации. Их выдача работникам определяется «Типовыми отраслевыми нормами бесплатной выдачи спецодежды», результатами специальной оценки условий труда (закон 426-ФЗ) и «Методикой снижения классов (подклассов) труда»<sup>1</sup>.

© Капцов В.А., Чиркин А.В., 2020

**Капцов Валерий Александрович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гигиены труда (e-mail: karpovva39@mail.ru; тел.: 8 (499) 15-33-628; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3130-2592>).

**Чиркин Александр Вячеславович** – рабочий (e-mail: alexandr.chir@yandex.ru; тел.: 8 (495) 649-88-99; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3661-8323>).

<sup>1</sup> Об утверждении Типовых норм бесплатной выдачи специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты работникам сквозных профессий и должностей всех видов экономической деятельности, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением: Приказ Минтруда России от 09.12.2014 № 997н (Зарегистрировано в Минюсте России 26.02.2015 № 36213) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_175841/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_175841/) (дата обращения: 18.06.2020); О специальной оценке условий труда: Федеральный закон от 28.12.2013 № 426-ФЗ (ред. от 08.12.2020) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_156555/a2d1f36be57aa07bb3d5a9867a8200ff79552c6e/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/a2d1f36be57aa07bb3d5a9867a8200ff79552c6e/) (дата обращения: 18.06.2020); Методика снижения класса (подкласса) условий труда при применении работниками, занятыми на рабочих местах с вредными условиями труда, эффективных средств индивидуальной защиты, прошедших обязательную сертификацию в порядке, установленном соответствующим техническим регламентом. – М., 2015. – 13 с.

Но эти документы не учитывают ни различие защитных свойств СИЗОД разных конструкций (типов), ни необходимость их правильно применять. Отсутствие конкретных требований к выбору и применению СИЗОД повышает вероятность ошибок и риск для здоровья работников.

В статье сравниваются требования к работодателю в Австралии (AS), Болгарии (BG), Великобритании (UK), Канаде (CA), США (US), Франции, ФРГ (DE), КНР (CN), Украине (UA) и Японии (JP) и рекомендации в Южной Корее (SK). Даны рекомендации по разработке документа, регулирующего выбор и применение СИЗОД в РФ. Ссылки на требования даны по сокращению, приведенному в скобках после названия страны или по другому источнику<sup>2</sup>.

Сопоставление требований по ключевым моментам, определяющим эффективность защиты своевременно применяемых СИЗОД, позволило выделить основные различия в нормативных документах разных стран.

В части условий применения и требования к работодателю следует отметить следующее. Стандарт США (US) разработан для повсеместного использования в стране, где есть единое общегосударственное законодательство в области охраны труда. Стандарт ЕС создавался для применения в группе стран (DE, BG, UA), имеющих отличия в требованиях охраны труда и национальном законодательстве. Поэтому те ключевые моменты, которые влияют на эффективность защиты рабочих (своевременно используемых СИЗОД), сформулированы в США строже и конкретней, чем в ЕС. Кроме того, для контроля выполнения в США разработана инструкция для инспекторов с подробным описанием того, что и как следует проверять при оценке обеспечения работников СИЗОД и как составлять иски в суд<sup>3</sup>.

Имеются различия требований США и ЕС в части защиты работников с особо опасными условиями труда. Для надежной защиты работников при мгновенно-опасной концентрации вредных веществ (IDLH, когда неприменение СИЗОД ~ 30 мин вызывает смерть или значительное необратимое ухудшение здоровья) в США разрешают использовать лишь изолирующие СИЗОД (которые защищают от любых загрязнений в течение предсказуемого периода времени)

с полными масками (защищают глаза и кожу лица, у них проникание загрязненного воздуха через зазоры между маской и лицом меньше, чем у полумасок). В этих СИЗОД воздух должен подаваться в маску так, чтобы во время вдоха в ней было избыточное давление (снижает риск просачивания загрязнений в маску при появлении зазоров между ней и лицом). Разработаны значения концентраций IDLN для ~ 400 веществ [1].

Требования в других странах примерно те же, но значения мгновенно-опасных концентраций в AS, BG, DE, UA, UK, SK, JP не разработаны. AS, CA, UK используют американские значения концентраций. При использовании (основного) изолирующего шлангового СИЗОД в Канаде и США требуется комплектовать его вспомогательным автономным дыхательным аппаратом на случай эвакуации при нарушении подачи воздуха по шлангу. AS, BS тоже обязывают комплектовать основной шланговый СИЗОД вспомогательным (для эвакуации), но им может быть не только дыхательный аппарат (как в США), но и фильтрующий СИЗОД в некоторых случаях.

В части ожидаемых коэффициентов защиты можно отметить следующее. Если концентрация загрязнений ниже мгновенно-опасной, могут использоваться СИЗОД разных конструкций (обеспечивающие защиту). Для оценки защитных свойств СИЗОД могут применяться коэффициенты защиты КЗ (отношение концентрации вещества в воздухе снаружи лицевой части к концентрации во вдыхаемом воздухе). При выборе типа СИЗОД используются так называемые «ожидаемые КЗ» (Assigned PF, APF). Эти КЗ разработаны экспертами для СИЗОД всех конструкций, и при правильном выборе и использовании сертифицированных СИЗОД они должны достигаться на рабочих местах в большинстве случаев. Изучение КЗ СИЗОД в лабораториях и на рабочих местах показало, что во втором случае они бывают меньше, и лабораторные значения нельзя использовать для оценки эффективности на рабочих местах [2]. При разработке ожидаемых КЗ в США были проанализированы результаты измерений КЗ на рабочих местах, и за счет этого учли значительно меньшую реальную эффективность СИЗОД (US) [3]. Аналогичный подход использован при разработке BS, и получены схожие значения (таблица).

<sup>2</sup> AS – AS/NZS 1715:2009. Selection, use and maintenance of respiratory protective equipment. – Sydney: Joint Technical Committee SF-010, 2009. – 105 p.; BG – БДС EN 529:2006. Средства за защита на дихателните органи. Препоръки за избор, употреба, грижи и поддръжане. Ръководство. – София: Българският институт за стандартизация, 2010. – 54 с.; CA – Z94.4-11. Selection, use, and care of respirators. – Ottawa: Canadian Standards Association, 2012. – 126 p.; DE – DIN EN 529:2006 Atemschutzgeräte – Empfehlungen für Auswahl, Einsatz, Pflege und Instandhaltung – Leitfaden, Brüssel: Europäisches Komitee für Normung, 2005. – 51 p.; JP – JIS T 8150:2006. 呼吸用保護具の選択, 使用及び保守管理方法. – Tokyo: JSA, 2006. – 22 p.; SK – Guide H-82-2012. – Ulsan: Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA), 2012. – 24 p.; UA – ДСТУ EN 529:2006 СИЗОД. Рекомендации по выбору, использованию, уходу и обслуживанию. ТК 135. – Киев, 2008. – 47 с.; UK – BS 4275:1997. Guide to implementing an effective respiratory protective device programme. – London: Technical Committee PH/4, BSI, 1997. – 64 p.; US – OSHA Standard 29 CFR 1910.134. Respiratory Protection [Электронный ресурс] // Cornell Law School. – URL: <https://www.law.cornell.edu/cfr/text/29/1910.134> (дата обращения: 08.08.2020).

<sup>3</sup> CPL 2-0.120. Inspection procedures for the Respiratory Protection Standard [Электронный ресурс] // Occupational Safety and Health Administration. – 1998. – URL: [https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show\\_document?p\\_id=2275&p\\_table=DIRECTIVES](https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_id=2275&p_table=DIRECTIVES) (дата обращения: 18.08.2020).

Ожидаемые КЗ (APF, максимальные значения<sup>1</sup>)

| Лицевая часть                                       | Страна <sup>2</sup> |                    |           |       |           |      |      |                 |           | Min PF <sup>3</sup> |
|---|---------------------|--------------------|-----------|-------|-----------|------|------|-----------------|-----------|---------------------|
|   | US                  | UK                 | CA        | AS    | KHP       | JP   | SK   | Франция         | DE        |                     |
| <i>Фильтрующие без подачи воздуха</i>               |                     |                    |           |       |           |      |      |                 |           |                     |
| Полумаски   | 10                  | 10/20 <sup>4</sup> | 10        | 10    | 10        | 10   | 10   | 20              | 30        | 2,2                 |
| Полные маски  | 50                  | 20/40 <sup>4</sup> | 50        | 100   | 100       | 50   | 100  | 40              | 400       | 11; 17              |
| <i>Фильтрующие с принудительной подачей воздуха</i> |                     |                    |           |       |           |      |      |                 |           |                     |
| Полумаски   | 50                  | –                  | 50        | –     | 50        | 50   | 50   | 40              | 500       | 16; 19              |
| Полные маски  | 1000                | 40                 | 1000      | >100  | 1000      | 100  | 200  | 40              | 500       | 12; 15              |
| Шлем / капюшон                                      | 25 / 1000           | 40                 | 25 / 1000 | >100  | 25 / 1000 | 25   | 200  | 40              | 100       | 23; 28              |
| <i>Изолирующие с принудительной подачей воздуха</i> |                     |                    |           |       |           |      |      |                 |           |                     |
| Полумаски   | 1000                | –                  | 50        | 50    | 50        | 50   | 50   | 200             | 100       | –                   |
| Полные маски  | 2000                | 2000               | 1000      | > 100 | 1000      | 1000 | 1000 | ~250            | 1000      | –                   |
| Шлем / капюшон                                      | 25 / 1000           | 40                 | 1000      | >100  | 25 / 1000 | 25   | 1000 | 100             | –         | –                   |
| Автоном. дыхател. аппарат                           | 10 000              | 2000               | 10 000    | > 100 | > 1000    | 5000 | 2000 | Наиболь-<br>ший | ≥<br>1000 | –                   |

## Примечание:

- 1 – значения для случаев: используются эффективные фильтры; подача воздуха по потребности под давлением, или с постоянным расходом. При выборе СИЗОД его ожидаемый КЗ должен быть больше кратности превышения ПДК;
- 2 – данные по КНР получены из исследования, по Франции – из учебника<sup>4</sup> [4];
- 3 – минимальные КЗ, полученные у такого СИЗОД на рабочих местах [5–10];
- 4 – первое значение при защите от газов, второе при защите от аэрозолей.

Для учета отличий лабораторной и реальной эффективности в Великобритании использовали лучшие доступные данные 32 исследований КЗ на рабочих местах. Из них 3/4 были проведены в США. Поэтому у фильтрующих СИЗОД без подачи воздуха (с полнолицевыми масками и полумасками) и с подачей воздуха (в шлем / капюшон) значения ожидаемых КЗ в Великобритании и США схожи.

Разница отчасти вызвана тем, что в США ориентировались на «наихудший случай», а английские специалисты сочли, что непрерывное ношение маски в течение 8 ч недостижимо, и их КЗ относится к работе в загрязненной атмосфере только в течение части смены (до одного часа при отсутствии подачи воздуха). В целом маленькие значения ожидаемых КЗ объясняются выявлением низких КЗ при замерах на рабочих местах [6–10]. У СИЗОД с подачей воздуха в полнолицевые маски могут быть большие КЗ. Но в некоторых работах показано, что эффективность может сильно снижаться [10]. Как следствие, в УК уменьшили ожидаемый КЗ с 2000 до 40. В США и Канаде эффективность таких СИЗОД на рабочих местах практически не изучалась, что может объяснить значительно большее значение APF (=1000).

В других странах трудоемкие и дорогостоящие замеры КЗ на рабочих местах или не проводили вообще, или проводили редко, а иностранные результаты порой не учитывались [5–10]. В результате во многих странах ожидаемые КЗ заметно выше, чем в Великобритании, США, отличия эффективности на

рабочих местах и в лабораториях проигнорированы (в разной степени).

Принятие стандарта ЕС (DE) в бывших социалистических странах дало интересный результат. Разработчики в Болгарии и Украине не знали, что эффективность на рабочих местах ниже лабораторной, и не понимали, почему у одних и тех же СИЗОД в разных странах ЕС разные ожидаемые КЗ<sup>5</sup>. В результате в Болгарии и на Украине не установили значения ожидаемых КЗ вообще, а соответствующее место DE механически перевели. Полученные требования к работодателю не предотвращают выбор заведомо неэффективных СИЗОД. В РФ при разработке ГОСТ 12.4.299-2015 в ОАО «Корпорация “Росхимзащита”» раздел с данными об ожидаемых КЗ удалили полностью<sup>6</sup>.

Аспекты соответствия маски лицу учитываются нормативными документами. У самых распространенных фильтрующих СИЗОД воздух прокачивается через фильтр за счет разрежения под маской при вдохе. При этом часть воздуха без очистки попадает в органы дыхания через зазоры между маской и лицом. При правильном выборе фильтров это просачивание становится основным путем попадания загрязнений в маску и определяет общую эффективность СИЗОД. Для снижения риска просачивания через зазоры из-за несоответствия маски лицу и / или неумения работника ее надевать в США требуют подбирать маски к лицу индивидуально, и оценивать степень просачивания прибо-

<sup>4</sup> M. Gumon. Les appareils de protection respiratoire. Choix et utilisation. – 2-th edition. – Paris: Institut National de Recherche et de Securite (INRS), 2017. – 68 p.

<sup>5</sup> Для справки: в DE приведены данные о APF в 5 странах.

<sup>6</sup> ГОСТ 12.4.299-2015. СИЗОД. Рекомендации по выбору, применению и техническому обслуживанию [Электронный ресурс] // Интернет и Право. – URL: <https://internet-law.ru/gosts/gost/60298/> (дата обращения: 18.09.2020).

рами Fit test [11]. В США и Канаде подробно описаны шесть изученных видов проверки. В других странах или не описано, как проводить проверку, или она не обязательна (лишь рекомендуется).

При сертификации СИЗОД в США и КНР параметры лица испытателей усреднены и приведены в соответствие со средними параметрами лиц рабочих [12, 13]. Для подбора испытателей провели антропометрические обследования ~ 4 тыс. работников, включая трехмерное сканирование лица и головы. При сертификации в ЕС и РФ рекомендуют исключать из испытателей тех людей, чьи лица не соответствуют маскам. Рынок США лучше защищен от низкокачественной продукции.

Своевременная замена противогазных фильтров является обязательным элементом обеспечения безопасности работника. Срок службы любого противогазного фильтра, очищающего загрязненный воздух, ограничен, и сильно зависит от условий применения<sup>7</sup>. В прошлом веке для своевременной замены фильтров широко использовали реакцию органа обоняния на появление запаха газа в маске. Однако люди реагируют на запах некоторых газов лишь при сильном превышении ПДК, и у разных людей чувствительность к запахам различна (например для уксусной кислоты, по данным из 32 разных источников, максимальный диапазон от 0,001 до 500 мг/м<sup>3</sup>, а ПДК<sub>рз</sub> – 5 мг/м<sup>3</sup>) [14]. Если концентрация газа растет постепенно (по мере насыщения сорбента в фильтре), то чувствительность органа обоняния может снизиться (сероводород). Привыкание к запаху при длительной работе, простудные заболевания, сосредоточение внимания на работе – всё это делает замену фильтра «по запаху» ненадежной. В США работодатель обязан заменять фильтры по расписанию (вычислив или измерив срок службы для известных условий труда), или с помощью индикатора ESLI (рисунок) [15, 16].

В других странах требования схожи, но иногда они менее строгие и конкретные. Это показывает, например, то, что немецкая программа для вычисления срока службы фильтров в 2017 г. была доступна на сайте Dräger<sup>8</sup>, но лишь в англоязычной версии.

В части требований к обучению работников в США и Канаде конкретно определено, чему должен быть научен работник. В ЕС от работодателя требуют учить работников, без уточнения, чему и как. Требования в США конкретнее.

Обратная связь – оценка эффекта от применения СИЗОД – выполнена фактически только в США. Там в 2001–2002 гг. был проведен широкомасштабный опрос о том, как выбирают и применяют СИЗОД (37 вопросов, ответы прислали > 30 тыс. организаций) [17]. Оказалось, что хотя требования



Рис. Изменение внешнего вида индикаторов окончания срока службы (ESLI) при применении фильтров: для защиты от ртути (слева) и ацетона (справа)

в США действуют почти 30 лет, их нарушают; и в маленьких организациях очень часто, порой серьезно. Результаты опроса использованы для планирования работ по улучшению конструкции СИЗОД и требований к их применению. Мы не нашли никаких данных о сопоставимых исследованиях в других странах.

**Результаты и их обсуждение.** СИЗОД высокого качества могут (в исправном состоянии, при правильном выборе и применении) защитить рабочего, если используются вовремя. В лучших из рассмотренных требований указано, что СИЗОД должны соответствовать условиям труда и по защитным свойствам, и по приемлемости (физиологическая нагрузка на работника). Можно достаточно хорошо оценить защитные свойства любого СИЗОД, но по приемлемости ситуация иная. В некоторых документах есть лишь разрозненные рекомендации. Это отчасти объясняет, почему неприменение СИЗОД в загрязненной атмосфере фиксируется достаточно часто. Требования к применению СИЗОД, даже хорошего качества, не гарантируют устранение чрезмерного воздействия, а лишь снижают его вероятность.

Требования в США и Великобритании в максимальной степени учитывают отличие защитных свойств СИЗОД на рабочих местах от лабораторных условий. Но фильтрующие СИЗОД с подачей воздуха в полнолицевую маску изучены в Великобритании лучше. С учетом этого применение СИЗОД этого типа в РФ следует ограничить так же, как и фильтрующих СИЗОД без принудительной подачи воздуха в маску.

По общему мнению западных специалистов, отраженному в стандартах, СИЗОД не являются надежным средством защиты здоровья, но снижают воздействие и риск развития профзаболеваний (в неизвестной степени). В РФ СИЗОД выбирают и используют иначе. Нет конкретных требований к выбору и применению, поставщики систематично завышают эффективность

<sup>7</sup> Капцов В.А., Чиркин А.В. Замена противогазных фильтров (лекция) [Электронный ресурс] // Викиучебник. – URL: [https://ru.wikibooks.org/wiki/Замена\\_противогазных\\_фильтров\\_СИЗОД\\_\(лекция\)](https://ru.wikibooks.org/wiki/Замена_противогазных_фильтров_СИЗОД_(лекция)) (дата обращения: 18.06.2020).

<sup>8</sup> Dräger, Hazardous substances database VOICE [Электронный ресурс] // Dräger. – URL: [https://www.draeger.com/en-us\\_us/Chemical-Industry/Onlineservices/Draeger-VOICE](https://www.draeger.com/en-us_us/Chemical-Industry/Onlineservices/Draeger-VOICE) (дата обращения: 18.06.2020).

в несколько раз; рабочим выдают СИЗОД, не соответствующие условиям труда и физическим параметрам; противогазные фильтры могут заменяться запоздало. Это повышает риск чрезмерного воздействия, а устранение профзаболеваний с помощью СИЗОД происходит крайне редко [18]. Необходимо эффективнее стимулировать работодателя улучшать условия труда. Для усиления эффекта от применения СИЗОД как вспомогательного средства следует разработать требования к их использованию, с учетом наиболее полных и научно обоснованных (США).

По стечению обстоятельств, конкретные научно обоснованные требования к защите от биоаэрозольей есть лишь в Канаде. Следует использовать их при разработке аналогичного раздела требований к выбору СИЗОД в РФ.

Замеры КЗ на рабочих местах позволили выявить случаи значительно меньшей эффективности у СИЗОД некоторых типов по сравнению с КЗ, полученными в лабораториях. Это позволило разработать такие ожидаемые КЗ, которые при правильном и своевременном применении будут получены на рабочих местах, но не у всех работников, а у большей части, и не во всех случаях, а в большинстве из них. Точное предсказание или измерение воздействия на конкретного работника, применяющего СИЗОД, пока неосуществимо. Чтобы выявить случаи чрезмерного воздействия на любого конкретного работника, можно использовать биологический мониторинг. Но разработка биоПДК в РФ идет медленно (на 2014 г. разработаны биологические ПДК для пяти веществ и не внедрены; в США разработаны 50 биоПДК, и даже в Болгарии – приняты 17), и ее следует ускорить<sup>9</sup>.

Наконец, использование самых распространенных СИЗОД (без принудительной подачи воздуха в маску) приводит к воздействию на работника углекислого газа при концентрации, которая может превышать максимальную разовую ПДК<sub>рз</sub> более чем в два раза, что делает своевременное и правильное использование СИЗОД физиологически невозможным для части работников, приводит к их заболеваниям [19, 20]. В некоторых странах работодателю рекомендуют не выбирать СИЗОД без подачи воздуха для длительной работы, но конкретных требований в этой части нет нигде. Необходимо обязать работодателя учитывать это, разработав требования к проведению медосмотров и к режиму труда и отдыха. Соответственно, сертификационные испытания СИЗОД должны включать замеры концентрации

СО<sub>2</sub> при разных расходах воздуха (объемах вдоха), и эта информация должна вноситься в сертификат для использования работодателем.

Проведенный анализ позволил сделать следующие **выводы**.

1. Даже лучшие из существующих иностранных требований к выбору и применению СИЗОД не позволяют ни полноценно учесть их негативное физиологическое действие на работников, ни предотвратить неприменение их работниками в загрязненной атмосфере.

2. По всем ключевым моментам, определяющим эффективность защиты, и по сходству условий применения (разрабатывались для одного государства) требования в США наиболее приемлемы в качестве основы для разработки аналогичных требований для РФ.

3. По мнению западных специалистов, при применении СИЗОД происходит стихийный профессиональный отбор: те, кто плохо выдерживает носку СИЗОД, меняют работу. Имеет смысл проводить этот отбор до начала работы в загрязненной атмосфере. Работая в незагрязненной атмосфере в течение испытательного срока, работник должен непрерывно применять СИЗОД с регистратором, записывающим время использования. Если окажется, что работник способен непрерывно применять СИЗОД в безопасных условиях, его переводят на рабочее место в загрязненной атмосфере.

4. Для улучшения выявляемости случаев чрезмерного воздействия необходимо шире использовать биомониторинг, а для ускорения разработки биоПДК использовать, например, ВЕI АСGІH как основу для «БиОБУВ».

5. Для улучшения контроля условий труда представляется целесообразным возродить институт общественных санитарных инспекторов. Необходима разработка требований к ним, их полномочий, соответствующей правовой базы.

6. Для снижения доли случаев неприменения СИЗОД в загрязненной атмосфере необходимо переходить к СИЗОД, интегрированным в технологический процесс: например, сигнал датчика о снятии работником маски может использоваться для блокирования работы оборудования.

Система сертификации в РФ позволяет получать сертификаты на СИЗОД в нескольких органах по сертификации (в США один). Содержание сертификатов может быть совершенно некорректным<sup>10</sup>. Необходимо передать право сертифицировать СИЗОД

<sup>9</sup> ACGIH Threshold Limit Values & Biological Exposure Indices for Chemical Substances and Physical Agents. – Ohio: ACGIH, Cincinnati, 2016 – 276 p.; Наредба № 13 от 30 декември 2003 г. за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на химични агенти при работа. В сила от 31.01.2005 г. Приложение № 2 [Электронный ресурс] // Българският правен портал. – URL: <https://www.lex.bg/bg/laws/ldoc/2135477597> (дата обращения: 18.09.2020).

<sup>10</sup> «Тест-С – Петербург» испытал несколько фильтрующих полумасок (сделаны «ЗАО «Респираторный комплекс» с добавкой сорбента). Их испытали лишь как противоаэрозольные, а в сертификате указали, что СИЗ могут использоваться и для защиты от газов. «ПродМашТест» сертифицировал «Лепесток-200» как эластомерную полнолицевую маску с панорамным стеклом.

одной ответственной организации (например любой НИИ, занимающийся профзаболеваниями). Все виды испытаний, которые этот НИИ не может провести, могут выполняться, например, в лаборатории СИЗ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (что соответствует сложившейся практике: орган по сертификации проводит испытания с привлечением третьей стороны, а сам лишь выдает сертификат). Это позволит прекратить сертификацию противогазных фильтров, если изготовитель не сопровождает их информацией, позволяющей оптимизировать время защитного действия без использо-

вания субъективной реакции органов чувств работника. Также это позволит не выдавать и отзывать сертификаты, если поставщик вводит в заблуждение потребителя, завышая эффективность СИЗОД. Необходимо расширить объем испытаний замерами воздействия углекислого газа на работника при разных расходах воздуха.

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

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

### Список литературы

1. Immediately Dangerous to Life or Health Values [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – 2019. – URL: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/> (дата обращения: 22.08.2020).
2. Nelson T.J. The Assigned Protection Factor According to ANSI // Am. Ind. Hyg. Assoc. J. – 1996. – Vol. 57, № 8. – P. 735–740. DOI: 10.1080/15428119691014594
3. Assigned Protection Factors [Электронный ресурс] // RUSHING MARINE. – 2019. – URL: [http://www.rushing-marine.com/regulations/29CFR1910,15,26\\_06.06.03.pdf](http://www.rushing-marine.com/regulations/29CFR1910,15,26_06.06.03.pdf) (дата обращения: 18.06.2020).
4. Ding S.-T., Yao H., Yang X.B. Respirator National Standard Development in China – A Perspective of Past Decade // Journal of the International Society for Respiratory Protection. – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 71–81.
5. Myers W.R., Peach M.J. 3rd. Performance measurements on a powered air-purifying respirator made during actual field use in a silica bagging operation // Ann. Occup. Hyg. – 1983. – Vol. 27, № 3. – P. 251–259. DOI: 10.1093/annhyg/27.3.251
6. Lenhart S.W., Campbell D.L. Assigned Protection Factors for two respirator types based upon workplace performance testing // Ann. Occup. Hyg. – 1984. – Vol. 28, № 2. – P. 173–182. DOI: 10.1093/annhyg/28.2.173
7. Workplace Protection Factor Measurements on Powered Air-Purifying Respirators at a Secondary Lead Smelter: Results and Discussion / W.R. Myers, M.J. Peach, K. Cutright, W. Iskander // Am. Ind. Hyg. Assoc. J. – 1984. – Vol. 45, № 10. – P. 681–688. DOI: 10.1080/15298668491400449
8. Field Test of Powered Air-Purifying Respirators at a Battery Manufacturing Facility / W.R. Myers, M.J. Peach, K. Cutright, W. Iskander // Journal of the International Society for Respiratory Protection. – 1986. – Vol. 4, № 1. – P. 62–89.
9. Tannahil S.N., Willey R.J., Jackson M.H. Workplace protection factors of HSE approved negative pressure full-facepiece dust respirators during asbestos stripping: Preliminary findings // Ann. Occup. Hyg. – 1990. – Vol. 34, № 6. – P. 547–552. DOI: 10.1093/annhyg/34.6.547
10. Workplace effectiveness of respiratory protective equipment for asbestos removal work / R. Howie, J. Johnstone, P. Weston, R.J. Aitken, S. Groat. – Edinburgh: Institute of Occupational Medicine, 1996. – 90 p.
11. Evaluation of a New Instrument for Aerosol Quantitative Fit Testing / B. Wu, M. Leppänen, M. Yermakov, S. Grinshpun // Journal of the International Society for Respiratory Protection. – 2017. – Vol. 34, № 2. – P. 111–127.
12. New Respirator Fit Test Panels Representing the Current Chinese Civilian Workers / W. Chen, Z. Zhuang, S. Benson, L. Du, D. Yu, D. Landsittel, L. Wang, D. Viscusi, R.E. Shaffer // Ann. Occup. Hyg. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 297–305. DOI: 10.1093/annhyg/men089
13. Zhuang Z., Bradtmiller B., Shaffer R. New Respirator Fit Test Panels Representing the Current U.S. Civilian Work Force // J. Occup. Environ. Hyg. – 2008. – Vol. 4, № 9. – P. 647–659. DOI: 10.1080/15459620701497538
14. Murnane S.S., Lehocky A.H., Owens P.D. Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards. – 2nd edition. – Falls Church: AIHA, 2013. – 192 p.
15. MultiVapor™ Version 2.2.5 Application. DHHS (NIOSH) Publication No. 2010-124C (2018) [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – 2018. – URL: <https://www.cdc.gov/niosh/nppt/multivapor/multivapor.html> (дата обращения: 22.07.2020).
16. Evaluation of a passive optical based end of service life indicator (ESLI) for organic vapor respirator cartridges / M. Checky, K. Frankel, D. Goddard, E. Johnson, J. Christopher Thomas, M. Zelinsky, C. Javner // J. Occup. Environ. Hyg. – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 112–120. DOI: 10.1080/15459624.2015.1091956
17. Respirator Usage in Private Sector Firms. – Morgantown, WV: U.S. Department of Labor, Bureau of Labor Statistics, 2003. – 278 p.
18. Капцов В.А., Чиркин А.В. Об эффективности средств индивидуальной защиты органов дыхания как средства профилактики заболеваний (обзор) // Токсикологический вестник. – 2018. – Т. 149, № 2. – С. 2–6.
19. Physiological Impact of the N95 Filtering Facepiece Respirator on Healthcare Workers / R.J. Roberge, A. Cota, W.J. Williams, J.B. Powell, A.J. Palmiero // Respir Care. – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 569–577.
20. Sinkule E., Turner N., Hota S. Automated breathing and metabolic simulator (ABMS) CO2 test for powered and non-powered air-purifying respirators, airline respirators, and gas mask // АИХе. – 2003. – № 5. – P. 54. DOI: 10.13140/RG.2.2.33830.52804

Капцов В.А., Чиркин А.В. Требования к организации респираторной защиты работающих (обзор мировой практики) // Анализ риска здоровья. – 2020. – № 4. – С. 188–195. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.21

Review

**REQUIREMENTS TO RESPIRATORY PROTECTION FOR WORKERS  
(WORLD PRACTICES REVIEWED)****V.A. Kaptsov<sup>1</sup>, A.V. Chirkin<sup>2</sup>**<sup>1</sup>All-Russian Research Institute of Railway Hygiene, Bldg. 1, 1 Pakgauznoe shosse, Moscow, 125438, Russian Federation<sup>2</sup>«Beta PRO» LLC, Bldg. 6, 2 2-ya Kabel'naya Str., Moscow, 111024, Russian Federation

A great number of workplaces in Russia do not conform to sanitary-hygienic requirements and it results in wide use of personal respiratory protective equipment (PRPE). Choice on such equipment and its application are not regulated by the existing legislation in the RF in great detail as it is the case in developed countries. As a result, employers apply PRPE that is not efficient enough, or such equipment is not used properly, and it leads to diseases occurrence.

Our research goal was to reveal requirements to PRPE application which, when met, would reduce risks for workers' life and health as greatly as it is only possible.

Our research object was personal respiratory protective equipment (PRPE).

We compared requirements to selecting and applying PRPE in the USA, Australia, Great Britain, Canada, and West Germany and also took into account requirement and experts' recommendations existing in several other countries. When comparing, we tried to focus on key elements that determined whether PRPE applied in due time was able to prevent exposure to air contamination. Such key elements included choice on PRPE suitable for work under extremely hazardous conditions; permissible application of PRPE with different structure (expected protective efficiency); individual selection and testing whether a mask is fit for a face; timely replacement of respirator filters; requirements to skills of workers and their supervisors.

Our research revealed that results of PRPE application and requirements fixed for employers were most comprehensively estimated and well-grounded in the USA. The most favorable situation with quality and availability of materials on how to select and apply PRPE for workers, specialists, and supervisors is also in the USA. Results obtained via the performed comparison allow recommending US Standard 29 CFR 1910.134 as a basis for developing similar requirements in Russia.

**Key words:** PRPE, efficiency of personal protective equipment, protective efficiency, respirators, prompt-hazardous concentration, insulating properties of a mask, respirator filters, health risk reduction.

**References**

1. Immediately Dangerous to Life or Health Values. *Centers for Disease Control and Prevention*, 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/> (22.08.2020).
2. Nelson T.J. The Assigned Protection Factor According to ANSI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1996, vol. 57, no. 8, pp. 735–740. DOI: 10.1080/15428119691014594
3. Assigned Protection Factors. *RUSHING MARINE*, 2019. Available at: [http://www.rushingmarine.com/regulations/29CFR1910,15,26\\_06.06.03.pdf](http://www.rushingmarine.com/regulations/29CFR1910,15,26_06.06.03.pdf) (18.06.2020).
4. Ding S.-T., Yao H., Yang X.B. Respirator National Standard Development in China – A Perspective of Past Decade. *Journal of the International Society for Respiratory Protection*, 2010, vol. 27, no. 2, pp. 71–81.
5. Myers W.R., Peach M.J. 3rd. Performance measurements on a powered air-purifying respirator made during actual field use in a silica bagging operation. *Ann. Occup. Hyg.*, 1983, vol. 27, no. 3, pp. 251–259. DOI: 10.1093/annhyg/27.3.251
6. Lenhart S.W., Campbell D.L. Assigned Protection Factors for two respirator types based upon workplace performance testing. *Ann. Occup. Hyg.*, 1984, vol. 28, no. 2, pp. 173–182. DOI: 10.1093/annhyg/28.2.173
7. Myers W.R., Peach M.J., Cutright K., Iskander W. Workplace Protection Factor Measurements on Powered Air-Purifying Respirators at a Secondary Lead Smelter: Results and Discussion. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1984, vol. 45, no. 10, pp. 681–688. DOI: 10.1080/15298668491400449
8. Myers W.R., Peach M.J., Cutright K., Iskander W. Field Test of Powered Air-Purifying Respirators at a Battery Manufacturing Facility. *Journal of the International Society for Respiratory Protection*, 1986, vol. 4, no. 1, pp. 62–89.

© Kaptsov V.A., Chirkin A.V., 2020

**Valerii A. Kaptsov** – The Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Head of the Occupational Hygiene Department (e-mail: [kapcovva39@mail.ru](mailto:kapcovva39@mail.ru); tel.: +7 (499) 15-33-628; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3130-2592>).

**Aleksandr V. Chirkin** – Worker (e-mail: [alexandr.chir@yandex.ru](mailto:alexandr.chir@yandex.ru); tel.: +7 (495) 649-88-99; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3661-8323>).

9. Tannahil S.N., Willey R.J., Jackson M.H. Workplace protection factors of HSE approved negative pressure full-facepiece dust respirators during asbestos stripping: Preliminary findings. *Ann. Occup. Hyg.*, 1990, vol. 34, no. 6, pp. 547–552. DOI: 10.1093/annhyg/34.6.547
10. Howie R., Johnstone J., Weston P., Aitken R.J., Groat S. Workplace effectiveness of respiratory protective equipment for asbestos removal work. Edinburgh, Institute of Occupational Medicine Publ., 1996, 90 p.
11. Wu B., Leppänen M., Yermakov M., Grinshpun S. Evaluation of a New Instrument for Aerosol Quantitative Fit Testing. *Journal of the International Society for Respiratory Protection*, 2017, vol. 34, no. 2, pp. 111–127.
12. Chen W., Zhuang Z., Benson S., Du L., Yu D., Landsittel D., Wang L., Viscusi D., Shaffer R.E. New Respirator Fit Test Panels Representing the Current Chinese Civilian Workers. *Ann. Occup. Hyg.*, 2009, vol. 53, no. 3, pp. 297–305. DOI: 10.1093/annhyg/men089
13. Zhuang Z., Bradtmiller B., Shaffer R. New Respirator Fit Test Panels Representing the Current U.S. Civilian Work Force. *J. Occup. Environ. Hyg.*, 2008, vol. 4, no. 9, pp. 647–659. DOI: 10.1080/15459620701497538
14. Murnane S.S., Lehocky A.H., Owens P.D. Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards. 2-th edition. Falls Church, AIHA Publ., 2013, 192 p.
15. MultiVapor™ Version 2.2.5 Application. DHHS (NIOSH) Publication No. 2010-124C (2018). *Centers for Disease Control and Prevention*, 2018. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/npptl/multivapor/multivapor.html> (22.07.2020).
16. Checky M., Frankel K., Goddard D., Johnson E., Christopher Thomas J., Zelinsky M., Javner C. Evaluation of a passive optical based end of service life indicator (ESLI) for organic vapor respirator cartridges. *J. Occup. Environ. Hyg.*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 112–120. DOI: 10.1080/15459624.2015.1091956
17. Respirator Usage in Private Sector Firms. Morgantown, WV, U.S. Department of Labor, Bureau of Labor Statistics Publ., 2003, 278 p.
18. Kaptsov V.A., Chirkin A.V. About efficiency of individual protection equipment of respiratory organs as prophylactics of diseases (review). *Toksikologicheskii vestnik*, 2018, no. 2 (149), pp. 2–6 (in Russian).
19. Roberge R.J., Coca A., Williams W.J., Powell J.B., Palmiero A.J. Physiological Impact of the N95 Filtering Facepiece Respirator on Healthcare Workers. *Respir Care*, 2010, vol. 55, no. 5, pp. 569–577.
20. Sinkule E., Turner N., Hota S. Automated breathing and metabolic simulator (ABMS) CO2 test for powered and non-powered air-purifying respirators, airline respirators, and gas mask. *AIHce*, 2003, no. 5, pp. 54. DOI: 10.13140/RG.2.2.33830.52804

Kaptsov V.A., Chirkin A.V. Requirements to respiratory protection for workers (World practices reviewed). *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 188–195. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.21.eng

Получена: 05.07.2020

Принята: 29.11.2020

Опубликована: 30.12.2020

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

14.09–13.12.2020

**Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 13.11.2020 г. № 144 «О порядке введения в действие изменений в технический регламент Таможенного союза "О безопасности молока и молочной продукции" (ТР ТС 033/2013)»**

Установлено, что документы об оценке соответствия молочной продукции, в отношении которой Решением Совета ЕЭК от 10 июля 2020 г. № 62 внесены изменения, требованиям, установленным техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013), принятым Решением Совета ЕЭК от 9 октября 2013 г. № 67, выданные или принятые до дня вступления в силу Решения Совета ЕЭК от 10 июля 2020 г. № 62, действительны до окончания срока их действия, но не позднее 13 февраля 2022 г.

**Решение Коллегии ЕЭК от 08.12.2020 г. № 162 «О внесении изменений в раздел 20 главы II Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (ЕСГТ) (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)»**

В раздел 20 главы II ЕСГТ внесено новое приложение «Перечень методов исследования эффективности дезинфекционных средств».

**Решение Совета ЕЭК от 30.10.2020 г. № 92 «О внесении изменений в Перечень подкарантинной продукции (подкарантинных грузов, подкарантинных материалов, подкарантинных товаров), подлежащей карантинному фитосанитарному контролю (надзору) на таможенной границе Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и таможенной территории ЕАЭС»**

Перечень подкарантинной продукции с высоким фитосанитарным риском дополнен позицией «Наборы или комплекты для выращивания растений, содержащие семена и грунты, без почвы». В перечне продукции с низким фитосанитарным риском позиция с кодом из 2309 90 960 9 ТН ВЭД ЕАЭС дополнена словами «на органической основе».

**«Перечень поручений по итогам совещания с членами Правительства» (утв. Президентом РФ 14.10.2020 г. № Пр-1665)**

Роспотребнадзор будет проводить внеплановые проверки образовательных организаций и их поставщиков пищевых продуктов на предмет обеспечения

учащихся качественным питанием. Полпредам Президента РФ в федеральных округах поручено осуществлять мониторинг обеспечения питанием обучающихся, при этом обратить особое внимание на качество пищевых продуктов, а также на сохранение объемов финансирования, предусмотренных в бюджетах субъектов РФ на указанные цели.

**Указ Президента РФ от 04.11.2020 г. № 666 «О сокращении выбросов парниковых газов»**

Президент РФ поручил обеспечить к 2030 г. сокращение выбросов парниковых газов до 70 % относительно уровня 1990 г. с учетом максимально возможной поглощающей способности лесов и иных экосистем и при условии устойчивого и сбалансированного социально-экономического развития РФ. Правительству РФ поручено утвердить Стратегию социально-экономического развития РФ с учетом низкого уровня выбросов парниковых газов до 2050 г.

**Поручение Правительства РФ от 12.11.2020 г. «О решениях по итогам заседания президиума Координационного совета при Правительстве по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции»**

Руководителям субъектов РФ следует обеспечить резерв коек для больных COVID-19, а Роспотребнадзору – повысить охват населения тестированием на новую коронавирусную инфекцию. Поручено руководителям субъектов РФ – взять на личный контроль вопросы, касающиеся надлежашего и своевременного обеспечения медицинских организаций лекарственными средствами, средствами индивидуальной защиты и диагностики новой коронавирусной инфекции; незамедлительного лекарственного обеспечения граждан, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях; создания резерва коек для пациентов с коронавирусной инфекцией.

**Поручение Правительства РФ «Михаил Мишустин поручил утвердить правила работы отраслей экономики в условиях сохранения рисков коронавируса»**

Для различных отраслей экономики будут разработаны обязательные к исполнению санитарно-эпидемиологические правила по организации работы в условиях сохранения рисков распространения новой коронавирусной инфекции. Роспотребнадзору поручено в целях исключения дефицита лекарствен-

ных средств задействовать возможности онлайн-касс, создать единый структурированный справочник-каталог лекарств для отслеживания их наличия на рынке. На Едином портале госуслуг надлежит обеспечить ведение табеля учета рабочего времени медицинских и других работников, которые имеют дело с больными коронавирусом.

**Постановление Правительства РФ от 11.09.2020 г. № 1407 «Об уполномоченных органах, ответственных за реализацию технического регламента Евразийского экономического союза "О безопасности химической продукции" в Российской Федерации»**

На Минпромторг России и Роспотребнадзор возложены основные функции по реализации положений технического регламента ЕАЭС «О безопасности химической продукции». На Роспотребнадзор возложено проведение нотификации новых химических веществ, а также процедуры разрешительной государственной регистрации химической продукции (химических веществ и смесей) при наличии в ее составе новых химических веществ в части оценки их опасности для здоровья человека и окружающей среды и направления в Минпромторг России соответствующего заключения.

**Постановление Правительства РФ от 23.10.2020 г. № 1727 «Об уполномоченных органах Российской Федерации по осуществлению федерального государственного контроля (надзора) за соблюдением требований технического регламента Евразийского экономического союза "О безопасности химической продукции"»**

На Роспотребнадзор возложены полномочия по контролю за соблюдением требований ТР ЕАЭС «О безопасности химической продукции».

**Постановление Правительства РФ от 15.09.2020 г. № 1430 «Об утверждении технологических показателей наилучших доступных технологий в сфере очистки сточных вод с использованием централизованных систем водоотведения поселений или городских округов»**

Определены перечень и значения технологических показателей наилучших доступных технологий в сфере очистки сточных вод с использованием централизованных систем водоотведения поселений или городских округов. Технологические показатели устанавливаются отдельно для очистных сооружений (городских) сточных вод и для очистных сооружений, предназначенных для очистки поверхностных сточных вод, с учетом мощности очистных сооружений. Технологические показатели устанавливаются в виде среднегодовых значений концентрации загрязняющих веществ в сточных водах.

**Постановление Правительства РФ от 07.10.2020 г. № 1612 «Об утверждении Положения о порядке изъятия из обращения, проведения**

**экспертизы, временного хранения, утилизации или уничтожения некачественных и (или) опасных пищевых продуктов, материалов и изделий, контактирующих с пищевыми продуктами»**

С 1 января 2021 г. вступает в силу новый порядок изъятия из обращения, проведения экспертизы, временного хранения, утилизации, уничтожения некачественных и /или опасных пищевых продуктов. Владелец некачественных и /или опасных пищевых продуктов, материалов и изделий, контактирующих с пищевыми продуктами, обязан изъять их из обращения самостоятельно или на основании предписания органов государственного надзора. Учет находящихся на временном хранении некачественных и /или опасных пищевых продуктов, материалов и изделий, контактирующих с ними, ведется отдельно от учета качественной и безопасной пищевой продукции.

**Постановление Правительства РФ от 12.11.2020 г. № 1818 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 13 февраля 2019 г. № 143»**

Внесены уточнения в порядок рассмотрения заявок на получение комплексных экологических разрешений. Установлено, что органы исполнительной власти рассматривают заявку на получение разрешения и прилагаемые к ней материалы и направляют позиции по ним в территориальный орган Росприроднадзора. Территориальный орган Роспотребнадзора выполняет оценку соответствия нормативов допустимых выбросов, нормативов допустимых сбросов высокотоксичных веществ, веществ, обладающих канцерогенными, мутагенными свойствами (веществ I, II класса опасности), а также их расчетов на соответствии со статьями 18 и 20 Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

**Постановление Правительства РФ от 08.10.2020 г. № 1631 «Об отмене нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти, содержащих обязательные требования, соблюдение которых оценивается при проведении мероприятий по контролю при осуществлении федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора»**

С 1 января 2021 г. отменены отдельные акты, содержащие обязательные требования санитарно-эпидемиологического характера. Утвержденный перечень включает 111 постановлений Главного государственного санитарного врача РФ, изданных в период с 1996 по 2020 г., в том числе: СП 1.2.1170-02 «Гигиенические требования к безопасности агрохимикатов»; СП 2.5.1250-03 «Санитарные правила по организации грузовых перевозок на железнодорожном транспорте»; СП 2.5.1337-03 «Санитарные правила эксплуатации метрополитенов»; СанПиН 2.4.2.2821-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях».

**Постановление Правительства РФ от 22.10.2020 г. № 1722 «О размещении и актуализации на официальных сайтах органов государственной власти, осуществляющих государственный контроль (надзор), предоставление лицензий и иных разрешений, аккредитацию, перечней нормативных правовых актов (их отдельных положений), содержащих обязательные требования»**

В соответствии с Федеральным законом от 31.07.2020 г. № 247-ФЗ «Об обязательных требованиях в Российской Федерации» утверждены Правила, которые определяют порядок размещения и актуализации на официальных сайтах органов государственной власти перечней нормативных правовых актов (их отдельных положений). Перечни формируются по каждому виду государственного контроля (надзора), предоставления лицензий, иных разрешений, а также аккредитации отдельно.

**Распоряжение Правительства РФ от 18.09.2020 г. № 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года»**

Целью Стратегии является предупреждение, ограничение распространения и ликвидация инфекционных и иных болезней путем устойчивого развития иммунопрофилактики инфекционных болезней с обеспечением иммунобиологическими препаратами российского производства. Стратегия направлена на решение в том числе следующих задач: удовлетворение к 2025 г. потребностей населения в иммунобиологических препаратах, включенных в национальный календарь прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям; оптимизация календарей прививок; стимулирование научных разработок и доклинических исследований в области создания иммунобиологических препаратов; проведение многоцентровых мультирегиональных, в том числе международных, клинических исследований иммунобиологических препаратов; организация на производственной базе отечественных предприятий полного цикла производства вакцин и иммунобиологических препаратов; совершенствование надзора за результатами иммунизации; повышение приверженности населения иммунопрофилактике инфекционных болезней.

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 27.10.2020 г. № 32 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил и норм СанПиН 2.3/2.4.3590-20 "Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения"».** Зарегистрировано в Минюсте России 11.11.2020 г. № 60833

Утверждены Правила, устанавливающие санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека биологических, химических, физических и иных факторов среды обитания и условий деятельности

при оказании услуг общественного питания населению, несоблюдение которых создает угрозу жизни или здоровью человека, угрозу возникновения и распространения инфекционных и неинфекционных заболеваний. Правила действуют до 1 января 2027 г.

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 13.11.2020 г. № 35 «О внесении изменений в постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.05.2020 г. № 15 "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»».** Зарегистрировано в Минюсте России 16.11.2020 г. № 60909

Уточнены порядок лабораторного исследования на COVID-19 и выписки пациентов. Предусмотрено, в частности, что срок выполнения лабораторного исследования на COVID-19 не должен превышать 48 ч с момента поступления биологического материала в лабораторию до получения его результата лицом, в отношении которого проведено соответствующее исследование. Действие Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 22.05.2020 № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)"» продлено до 1 января 2022 г.

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 13.11.2020 г. № 34 «О внесении изменения в постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 16.10.2020 г. № 31 "О дополнительных мерах по снижению рисков распространения COVID-19 в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом"».** Зарегистрировано в Минюсте России 16.11.2020 г. № 60908

Рекомендовано обеспечить больший уровень охвата населения лабораторными исследованиями для выявления возбудителя COVID-19. Поправками предусмотрено обеспечение уровня охвата лабораторными исследованиями для выявления возбудителя COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не менее 200 исследований (вместо 150) на 100 тысяч населения (среднесуточно за семь календарных дней).

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 25.11.2020 г. № 37 «О признании не действующими на территории Российской Федерации отдельных актов СССР»**

В рамках реализации механизма регуляторной гильотины признаны не действующими на территории РФ некоторые акты СССР, которыми утверждены санитарные правила и нормы. К ним относятся в том числе: «Временные гигиенические требования к участку, помещению и оборудованию туберку-

лезных санаторных яслей, садов и домов ребенка для детей с ранними проявлениями туберкулезной инфекции...», утвержденные заместителем Главного государственного санитарного инспектора СССР 23.05.1962 № 399-62; «Санитарные правила устройства, оборудования и эксплуатации пляжей», утвержденные заместителем Главного санитарного врача СССР 18.07.1964 № 497-64; «Санитарные правила для детских молочных кухонь», утвержденные заместителем Главного санитарного врача СССР 25.11.1971 № 942-71.

**МР 3.1.0209-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Рекомендации по организации противоэпидемического режима в медицинских организациях при оказании медицинской помощи населению в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом в условиях сохранения рисков инфицирования новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 20.08.2020)**

Рекомендован порядок организации противоэпидемического режима в медицинских организациях при оказании медицинской помощи населению в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом. Предусмотрены противоэпидемические мероприятия в медицинских организациях, в том числе оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара, в стационарных условиях.

**МР 3.1.0218-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Рекомендации по обеспечению противоэпидемического режима при организации оказания медицинской помощи больным COVID-19 (лицам с подозрением на заболевание) в амбулаторных условиях и транспортировании пациентов в медицинские организации. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09.11.2020)**

Рекомендован порядок транспортирования пациентов с COVID-19 и острыми респираторными инфекциями в медицинские организации. В частности, транспортирование пациентов в медицинскую организацию осуществляется специально выделенным или санитарным транспортом. Совместное транспортирование пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и других пациентов не допускается. Транспортирование осуществляется в медицинских масках и перчатках.

**МР 3.1.0221-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Организация работы в очагах COVID-19. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 23.11.2020)**

Рекомендован порядок организации работы при единичных случаях заболеваний и в групповых очагах COVID-19. Во всех очагах в отношении контактных лиц может быть организовано проведение экстренной профилактики (в том числе и в отношении 3-й категории контактных в случае нарушения использования средств индивидуальной защиты или противоэпидемического режима в организации) и в обязательном порядке – проведение дезинфекции (текущей и заключительной).

**МР 3.1/2.3.0200-20. 3.1. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. 2.3. Гигиена питания. Рекомендации по мерам профилактики передачи новой коронавирусной инфекции (COVID-19) через пищевую продукцию. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.07.2020)**

Разработаны рекомендации производителям и потребителям пищевой продукции с целью профилактики передачи новой коронавирусной инфекции. В частности, представлены рекомендации для потребителей при закупке продуктов в предприятиях продовольственной торговли и на продуктовых рынках, при закупке продуктов дистанционным способом, при обращении с пищевыми продуктами в домашних условиях, правила безопасности при приготовлении пищевых продуктов и блюд в домашних условиях.

**Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)» (утв. Минздравом России)**

Девятая версия документа содержит ряд важных изменений, в том числе касающихся диагностики, маршрутизации пациентов с COVID-19 и организации амбулаторного лечения. Рекомендации, в частности, включают новые схемы лечения, которые позволяют эффективно лечить в амбулаторных условиях не только пациентов с легким течением коронавирусной инфекции, но и взрослых пациентов со средней тяжестью течения без факторов риска. Отдельно приводятся рекомендации по организации долечивания пациентов, идущих на поправку, вне специализированных ковидных стационаров.

