

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

# Анализ риска здоровью

Health Risk  
Analysis



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

2021 / № 2

**CYBERLENINKA**



РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС  
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ

**Science Index**



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). Номер издается при финансовой поддержке Министерства образования и науки Пермского края.

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 30.06.2021.

Формат 90×60/8.

Усл. печ. л. 25,0.

Заказ № 141/2021.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

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

**Адрес издателя и типографии:**

614990, Пермь, Комсомольский пр., 29,  
к. 113, тел. 8 (342) 219-80-33

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

**Журнал распространяется по подписке**

**Подписной индекс журнала  
по каталогу «Пресса России»:**  
годовая подписка – 04153,  
полугодовая подписка – 83927

ISSN (Print) 2308-1155

ISSN (Online) 2308-1163

ISSN (Eng-online) 2542-2308

Номер издаётся при финансовой поддержке  
Министерства образования и науки  
Пермского края

# АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Научно-практический журнал. Основан в 2013 г.

*Выходит 4 раза в год*

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Г.Г. Онищенко** – главный редактор, акад. РАН, д.м.н., проф.  
(г. Москва)

**Н.В. Зайцева** – заместитель главного редактора, акад. РАН, д.м.н.,  
проф. (г. Пермь)

**И.В. Май** – ответственный секретарь, д.б.н., проф. (г. Пермь)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

С.Л. Авалиани – д.м.н., проф. (г. Москва)

А.Б. Бакиров – акад. АН РБ, д.м.н., проф. (г. Уфа)

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. Рувахлахти, Финляндия)

С.В. Кузьмин – д.м.н., проф. (г. Екатеринбург)

В.В. Кутырев – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Саратов)

В.Р. Кучма – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

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

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

А.Г. Малышева – 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. Спирин – д.м.н., проф. (г. Саратов)

А. Тсакалоф – проф. (Ларисса, Греция)

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

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

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

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

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

П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

## 2

Апрель 2021 июнь

## **СОДЕРЖАНИЕ**

### **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ**

*Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кирьянов,  
С.В. Бабина, М.Р. Камалтдинов*  
**САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР:  
НОВЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ В УСЛОВИЯХ  
ЦИФРОВИЗАЦИИ И ПРАВОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ**

*В.Ф. Обеснюк*  
**ГРУППОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ  
В НЕОДНОРОДНОЙ КОГОРТЕ. КОСВЕННАЯ  
ОЦЕНКА ПО ДИНАМИКЕ СОБЫТИЙ**

### **ОЦЕНКА РИСКА В ГИГИЕНЕ**

*Л.Р. Рахматуллина, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев,  
З.Б. Бактыбаева, Н.Р. Рахматуллин*  
**ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ,  
СВЯЗАННОГО С КАЧЕСТВОМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ  
(НА ПРИМЕРЕ НЕФТЯНЫХ РАЙОНОВ  
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН)**

*О.В. Сазонова, А.К. Сергеев, Л.В. Чупахина,  
Т.К. Рязанова, Т.В. Судакова*  
**АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ,  
ОБУСЛОВЛЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ  
(ОПЫТ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ)**

*С.А. Соснина, А.В. Мироновская,  
Т.Н. Унгуряну, Р.В. Бузинов*  
**ПРЕАММОНИЗАЦИЯ ВОДЫ НА ЦЕНТРАЛЬНЫХ  
ОЧИСТНЫХ СООРУЖЕНИЯХ ВОДОПРОВОДА  
КРУПНОГО ГОРОДА КАК СРЕДСТВО МИНИМИЗАЦИИ  
РИСКОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ**

*Е.В. Зарицкая, В.Н. Федоров, И.Ш. Якубова*  
**ОЦЕНКА ОСТРОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО РИСКА  
ЗДОРОВЬЮ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОДУКТОВ  
ПОТРЕБЛЕНИЯ НИКОТИНСОДЕРЖАЩЕЙ ПРОДУКЦИИ  
В ВОЗДУХЕ ЗАКРЫТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ**

*В.В. Васильев, М.В. Перекусихин, Е.В. Васильев*  
**СИСТЕМА ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА  
ЖИЗНИ В ДЕТСКИХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ  
ОРГАНИЗАЦИЯХ КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ  
НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ**

*М.А. Савинков, О.Ю. Устинова, А.Е. Носов,  
Ю.А. Ивашова, В.Г. Костарев*  
**РИСК РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ  
У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕГО  
ПРЕДПРИЯТИЯ С РАЗЛИЧНЫМ СТАЖЕМ  
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

### **ОЦЕНКА РИСКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

*Н.В. Бренева, С.В. Балахонов, А.Я. Никитин, И.В. Мельцов,  
М.Б. Шарахшанов, В.В. Кузьменков, Е.А. Сидорова,  
А.В. Севостьянова, Е.С. Куликалова, А.В. Мазепа, В.Т. Климов,  
М.В. Чеснокова, Н.В. Устинова, А.Ф. Тимошенко,  
С.А. Борисов, Е.А. Басов, Н.Л. Баранникова, М.И. Толмачева,  
С.Е. Рябцовская, Е.И. Андаев*  
**ВЫЯВЛЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКОВ  
РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ  
ИНФЕКЦИЙ НА ПОСТРАДАВШИХ ОТ ПАВОДКА  
ТЕРРИТОРИЯХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**

### **PREVENTIVE HEALTHCARE: TOPICAL ISSUES OF HEALTH RISK ANALYSIS**

*N.V. Zaitseva, I.V. May, D.A. Kiryanov,  
S.V. Babina, M.R. Kamaltdinov*  
**SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE:  
A NEW STAGE IN DEVELOPMENT STIMULATED BY  
DIGITALIZATION AND CHANGES IN LEGISLATION**

*V.F. Obesnyuk*  
**GROUP HEALTH RISK PARAMETERS  
IN A HETEROGENEOUS COHORT. INDIRECT  
ASSESSMENT AS PER EVENTS TAKEN IN DYNAMICS**

### **RISK ASSESSMENT IN HYGIENE**

*L.R. Rakhmatullina, R.A. Suleymanov, T.K. Valeev,  
Z.B. Baktybaeva, N.R. Rakhmatullin*  
**ASSESSING HEALTH RISKS ASSOCIATED WITH  
DRINKING WATER QUALITY (ON THE EXAMPLE  
OF REGIONS IN BASHKORTOSTAN WHERE OIL  
FIELDS ARE LOCATED)**

*O.V. Sazonova, A.K. Sergeev, L.V. Chupakhina,  
T.K. Ryzanova, T.V. Sudakova*  
**ANALYZING HEALTH RISKS CAUSED  
BY CONTAMINATED DRINKING WATER  
(EXPERIENCE GAINED IN SAMARA REGION)**

*S.A. Sosnina, A.V. Mironovskaya,  
T.N. Unguryanu, R.V. Buzinov*  
**WATER PREAMMONIZATION AT CENTRAL  
WATER TREATMENT FACILITIES IN A LARGE  
CITY AS A WAY TO MINIMIZE HEALTH RISKS**

*E.V. Zaritskaya, V.N. Fedorov, I.S. Yakubova*  
**ASSESSING ACUTE INHALATION HEALTH RISK  
CAUSED BY EXPOSURE TO PRODUCTS CREATED  
BY NICOTINE-CONTAINING STUFF CONSUMPTION  
IN ENCLOSED SPACES**

*V.V. Vasilyev, M.V. Perekusikhin, E.V. Vasilyev*  
**A SYSTEM FOR CREATING HEALTHY LIFESTYLE  
IN EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS AS A WAY TO  
PREVENT HEALTH DISORDERS IN CHILDREN**

*M.A. Savinkov, O.Yu. Ustinova, A.E. Nosov,  
Yu.A. Ivashova, V.G. Kostarev*  
**RISKS RELATED TO COGNITIVE DISORDERS  
DEVELOPMENT IN WORKERS WITH DIFFERENT  
WORK EXPERIENCE EMPLOYED AT AN OIL  
EXTRACTING FACILITY**

### **HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY**

*N.V. Breneva, S.V. Balakhonov, A.Ya. Nikitin, I.V. Meltsov,  
M.B. Sharakhshanov, V.V. Kuzmenkov, E.A. Sidorova,  
A.V. Sevostyanova, E.S. Kulikalova, A.V. Mazepa, V.T. Klimov,  
M.V. Chesnokova, N.V. Ustinova, A.F. Timoshenko,  
S.A. Borisov, E.A. Basov, N.L. Barannikova, M.I. Tolmachyova,  
S.E. Ryabitsovskaya, E.I. Andaev*  
**DETECTING AND PREDICTING RISKS RELAYED  
TO SPREAD OF NATURAL FOCI INFECTIONS  
ON FLOOD-AFFECTED TERRITORIES IN IRKUTSK  
REGION**

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

*И.А. Умнягина, Т.В. Блинова, Л.А. Страхова,  
В.В. Трошин, Ю.В. Иванова, Е.И. Сорокина*  
ЭНДОТЕЛИН-1 КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ  
МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА,  
РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА

*Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, А.М. Игнатова,  
М.С. Степанков, Ю.В. Кольдибекова*  
МЕТАЛЛОСодержащие наночастицы  
КАК ФАКТОРЫ РИСКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ  
ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Л.Б. Маснавиева, Н.В. Ефимова, И.В. Кудяева*  
РИСК РАЗВИТИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ  
К ЭКОПОЛЛУТАНТАМ У ПОДРОСТКОВ  
С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ХИМИЧЕСКИМ ГРУЗОМ

## ОЦЕНКА РИСКА В ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*В.А. Розанов, Н.В. Семенова, Ю.Г. Каменщиков,  
А.Я. Вукс, В.В. Фрейзе, Л.В. Малышко, С.Е. Захаров,  
А.Ю. Каменщиков, В.Д. Исаков, Г.Ф. Кривда,  
О.Д. Ягмуров, Н.Г. Незнанов*  
САМОУБИЙСТВА ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ –  
СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТ СРЕДИ ТРЕХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ  
ОБЩЕЙ ЧИСЛЕННОСТЬЮ 9,2 МЛН ЧЕЛОВЕК

*Л.Н. Натуш*  
ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
И НЕГАТИВНАЯ САМООЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ  
КАК ИНДИКАТОРЫ РИСКА ЛАТЕНТНОЙ  
ИНВАЛИДНОСТИ: АНАЛИЗ В РАЗРЕЗЕ  
ПОЛОВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

*П.З. Шур, А.А. Хасанова*  
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПОДХОДОВ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ  
БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ОБОСНОВАНИИ ГИГИЕНИЧЕСКИХ  
НОРМАТИВОВ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ  
Веществ в атмосферном воздухе

*П.С. Спенсер, Г. Роман, А. Бюге, А. Гехт, Ж. Рейс*  
COVID-19: НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

*И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко*  
ОЦЕНКА РИСКА НИКЕЛЬСОДЕРЖАЩИХ  
НАНОМАТЕРИАЛОВ: ИДЕНТИФИКАЦИЯ  
ОПАСНОГО ФАКТОРА

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

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

*I.A. Umnyagina, T.V. Blinova, L.A. Strakhova,  
V.V. Troshin, Yu.V. Ivanova, E.I. Sorokina*  
ENDOTHELIN-1 AS A RISK FACTOR CAUSING  
CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN YOUNG  
AND MIDDLE-AGED PEOPLE EMPLOYED UNDER  
HAZARDOUS WORKING CONDITIONS

*N.V. Zaitseva, M.A. Zemlyanova, A.M. Ignatova,  
M.S. Stepankov, Yu.V. Koldibekova*  
METAL-CONTAINING NANOPARTICLES AS RISK  
FACTORS CAUSING PATHOMORPHOLOGICAL  
CHANGES IN INTERNAL ORGANS TISSUES  
IN AN EXPERIMENT

*L.B. Masnavieva, N.V. Efimova, I.V. Kudaeva*  
RISK OF SENSITIZATION TO ECOPOLLUTANTS  
IN TEENAGERS WITH INHERITED CHEMICAL  
BURDEN

## RISK ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTHCARE

*V.A. Rozanov, N.V. Semenova, Yu.G. Kamenshchikov,  
A.Ya. Vuks, V.V. Freize, L.V. Malysheko, S.E. Zakharov,  
A.Yu. Kamenshchikov, V.D. Isakov, G.F. Krivda,  
O.D. Yagmurov, N.G. Neznakov*  
SUICIDES DURING THE COVID-19 PANDEMIC:  
COMPARING FREQUENCIES IN THREE POPULATION  
GROUPS, 9.2 MILLION PEOPLE OVERALL

*L.N. Natsun*  
RESTRICTED ACTIVITY AND NEGATIVE  
SELF-ASSESSMENT OF HEALTH AS RISK INDICATORS  
FOR LATENT DISABILITY ANALYSIS PERFORMED  
ON POPULATION GROUPS DIFFERENT AS PER SEX  
AND AGE

## ANALYTICAL REVIEWS

*P.Z. Shur, A.A. Khasanova*  
ANALYTICAL REVIEW OF APPROACHES  
TO PROVIDING SAFETY WHEN SUBSTANTIATING  
HYGIENIC STANDARDS FOR CHEMICALS  
CONTENTS IN AMBIENT AIR

*P.S. Spencer, G. Román, A. Buguet, A. Guekht, J. Reis*  
COVID-19: NEUROLOGICAL SEQUELAE

*I.V. Gmshinski, S.A. Khotimchenko*  
ASSESSING RISKS CAUSED BY NICKEL-BASED  
NANOMATERIALS: HAZARDOUS FACTOR  
IDENTIFICATION

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

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 001.89; 613  
DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.01

Читать  
онлайн



Научная статья

## САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР: НОВЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ В УСЛОВИЯХ ЦИФРОВИЗАЦИИ И ПРАВОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

**Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кирьянов, С.В. Бабина, М.Р. Камалтдинов**

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 6140045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*Обсуждаются методические подходы, обеспечивающие реализацию положений федерального закона № 248 «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации», вступающего в силу 1 июля 2021 г. Закон укрепил значимость риск-ориентированной модели контроля, оценку эффективности надзора по критериям минимизации вреда охраняемым ценностям и вектор на усиление цифровизации и электронного взаимодействия сторон.*

*С учетом уточнения законом объектов контроля предложен метод установления категорий риска причинения вреда здоровью для отдельных производственных объектов в сопряжении с установлением категории риска для вида деятельности хозяйствующего субъекта. Риск оценивается как сочетание вероятности нарушения обязательных требований и тяжести последствий этих нарушений. Метод позволяет оптимально планировать контрольно-надзорные мероприятия в отношении предприятий и организаций, реализующих деятельность на большом числе производственных площадок (сетевые компании, крупные холдинги и пр.). Разработан подход к формированию динамических риск-ориентированных проверочных листов. Предложено ранжирование санитарно-эпидемиологических требований, включаемые в чек-листы, на основе частоты и истории нарушений законодательных положений объектом контроля и риска причинения вреда в результате этих нарушений. Обоснованы методические подходы к формированию статистического профиля риска объекта контроля. Построение профиля риска с использованием математических методов обработки данных (в том числе нейросетевого моделирования) позволяет повышать качество выявления рисков, максимально адресно формировать содержание контрольного мероприятия, оперативно реагировать на ранее не встречавшиеся типы нарушений.*

*Изложен принципиальный путь внедрения в систему санитарно-эпидемиологического надзора форм и методов дистанционного контроля. Показано, что основой эффективного дистанционного контроля является перевод в цифровые форматы документов, требуемых при проведении контрольно-надзорных мероприятий, максимально полное использование данных государственных, муниципальных и иных информационных ресурсов, расширение практики дистанционного аппаратного контроля, а также разработка и научно-методическая поддержка интеллектуальной информационной системы контрольно-надзорной деятельности.*

**Ключевые слова:** санитарно-эпидемиологический надзор, риск-ориентированная модель, дистанционный контроль, профиль риска, информационная система.

© Зайцева Н.В., Май И.В., Кирьянов Д.А., Бабина С.В., Камалтдинов М.Р., 2021

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

**Май Ирина Владиславовна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе (e-mail: may@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

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

**Бабина Светлана Владимировна** – заведующий лабораторией информационных технологий (e-mail: bsv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9222-6805>).

**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>).



Вступивший в силу в 2009 г. федеральный закон № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля»<sup>1</sup> в свое время серьезно изменил систему правового регулирования в сфере государственного и муниципального контроля. Более десяти лет закон являлся системообразующим документом в сфере государственного регулирования, определял общественные отношения между контрольно-надзорными органами и хозяйствующими субъектами. В документ неоднократно вносились изменения, отражающие актуальные потребности общества и бизнеса: было закреплено понятие риск-ориентированного контроля (надзора); индикаторов риска нарушения обязательных требований, организация и проведение мероприятий контроля без взаимодействия с юридическими лицами / индивидуальными предпринимателями и т.п.

Вместе с тем экономически и социальные процессы в стране потребовали дальнейшего развития правового поля контрольно-надзорной деятельности (КНД). Ежегодно появлялось 4–5 новых видов государственного контроля, входили в практику новые формы контроля, менялась ситуация в части применяемых инструментов контроля и т.п. При этом сохранял свою актуальность принцип «Снижение административной нагрузки на бизнес не должно производиться за счет пренебрежения вопросами безопасности» [1, 2].

Следствием ситуации явилось принятие Федерального закона № 248 «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации»<sup>2</sup>, положения которого направлены на создание новой, отвечающей современным требованиям системы регулирования процедур контрольно-надзорной деятельности.

Новая модель государственного контроля (надзора) предполагает:

- укрепление роли и совершенствование риск-ориентированного подхода;
- усиление акцента в контрольно-надзорной деятельности на стимулировании добросовестности

и законопослушности хозяйствующих субъектов и профилактике рисков причинения вреда (ущерба) охраняемым законом ценностям;

– оценку результативности и эффективности контрольно-надзорных мероприятий по достигнутым показателям минимизации риска причинения вреда (ущерба); не допускается оценивать эффективность деятельности по показателям непосредственного результата: числу проведенных контрольных мероприятий; выявленных нарушений, лиц, привлеченных к ответственности;

– снижение интенсивности контрольно-надзорной деятельности за счет развития системы профилактических мероприятий, расширение практики использованием механизмов независимой оценки (аудита, самооценки, страхования рисков, сертификации и пр.) и др.

Также следует указать на установку нового закона на перевод взаимодействия между контрольно-надзорным органом и контролируемым лицом в электронный вид.

Отчасти закон закрепил те тенденции и подходы, которые уже вошли в практику контрольно-надзорной деятельности ряда федеральных органов исполнительной власти, в том числе Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Так, в Роспотребнадзоре риск-ориентированная модель ввиду ее высокой результативности и эффективности с 2015 г. является базовой при организации контрольно-надзорных мероприятий санитарно-гигиенического профиля<sup>3</sup>. Оценка результативности и эффективности КНД основана на анализе состояния здоровья населения и выполняется с применением математических моделей связи в системе «нарушения обязательных требований объектами надзора – показатели смертности и заболеваемости населения» на поднадзорной территории<sup>4</sup>.

Вместе с тем, очевидно, что потенциал риск-ориентированной модели использован еще далеко не в полной мере. На сегодня оценка риска потенциального воздействия объекта на охраняемые ценности применяется в системе санитарно-эпидемиоло-

<sup>1</sup> О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля (с изменениями и дополнениями): Федеральный закон от 26 декабря 2008 г. № 294-ФЗ [Электронный ресурс] // Гарант. Информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/12164247/> (дата обращения: 20.05.2021).

<sup>2</sup> О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации: Федеральный закон от 31 июля 2020 г. № 248-ФЗ [Электронный ресурс] // Гарант. Информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74349814/> (дата обращения: 20.05.2021).

<sup>3</sup> МР 5.1.0116-17. Риск-ориентированная модель контрольно-надзорной деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия. Классификация хозяйствующих субъектов, видов деятельности и объектов надзора по потенциальному риску причинения вреда здоровью человека для организации плановых контрольно-надзорных мероприятий: методические рекомендации / утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 11 августа 2017 г. [Электронный ресурс] // Гарант. Информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71681784/> (дата обращения: 20.05.2021).

<sup>4</sup> МР 5.1.0095-14. Расчет фактических и предотвращенных в результате контрольно-надзорной деятельности экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания: методические рекомендации [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200129398> (дата обращения: 22.05.2021).

гического надзора лишь для определения периодичности плановых проверок. Вместе с тем риск-ориентированная модель предполагает учет рисков и при формировании содержания проверки, и при выработке решения по ее результатам, и при обосновании профилактических мероприятий<sup>5</sup>.

Повышение степени зрелости системы санитарно-эпидемиологического надзора<sup>6</sup> и результативности контрольно-надзорных мероприятий может быть достигнуто, среди прочего, за счет совершенствования нормативно-методической поддержки и внедрения инновационных подходов в деятельность Роспотребнадзора. Это тем более важно, что закрепление законом нескольких видов объектов контроля: деятельности, производственные объекты и результаты деятельности (продукция и услуги) требует наработки методик и практики оценки риска для каждого из них.

Важным направлением развития КНД Роспотребнадзора может и должна стать цифровизация как отдельных процедур, так и системы контрольно-надзорных мероприятий в целом. Актуальность и важность цифровизации контрольно-надзорной деятельности подчеркивается многими исследователями, поддерживается отечественными, зарубежными и международными проектами<sup>7</sup> [3, 4].

Согласно данным Высшей школы экономики [1 с. 89] по первоначальной идее закон закреплял ориентиры на масштабную и глубокую цифровизацию государственного контроля (надзора). Предполагалось, что в случае отсутствия в информационной системе сведений об отдельном контрольно-надзорном действии такие действия не должны приобретать юридического значения. Более того, закладывалось, что информационные технологии обеспечат автоматизацию таких процедур, как отнесение объектов контроля к категориям риска, формирование плана контрольно-надзорных мероприятий, выявление индикаторов риска, выбор форм контрольно-надзорных мероприятий в различных ситуациях, формирование перечня применимых к конкретному хозяйствующему субъекту обязательных требований и содержания проверочных листов и т.п.

Предусмотренная законом № 248-ФЗ ориентация на существенное расширение профилактической работы надзорного органа требует анализа значительных объемов информации, которые могли бы

характеризовать объект контроля со многих сторон, описывать его связи с иными хозяйствующими субъектами, давать представление о вероятном воздействии на среду обитания как в статике, так и с учетом динамики по времени и в пространстве. По сути формируется потребность в обработке больших данных (Big Data). Цифровизация расширяет возможности применения модели управления по результатам. Это выражается в том, что благодаря «большим данным» субъекты государственного управления более оперативно получают информацию об источниках и видах рисков и достигаемых (или не достигаемых) результатах [5–7].

Применение больших данных и наукоемких методов обработки формализованных, трансформированных в цифру данных, несомненно, обеспечат и более объективные оценки при контроле [8]. Кроме того, автоматизация и цифровизация существенно снижают объемы рутинных и наиболее трудоемких процедур – как для проверяющего лица, так и для объекта контроля. Последнее позволяет сконцентрировать внимание на разработке и реализации профилактических, предупредительных мероприятий.

Государству необходимо сформировать запрос на большие данные и, исходя из них, принимать решение о назначении проверок и ответственности за нарушения. По сути установить дистанционный контроль, который только в исключительных случаях должен переходить в контроль непосредственно на месте осуществления деятельности.

На сегодня дистанционный контроль и дистанционный мониторинг как специальная форма государственного риск-ориентированного контроля широко применяется в банковской и финансовой сферах [9–11].

Дистанционный контроль в последнее десятилетие реализуется и с широким применением аппаратных, инструментальных средств слежения и фиксации событий. Инструментальные методы контроля, в том числе непрерывного наблюдения, вошли в практику контроля дорожно-транспортных систем [12–14], промышленной и экологической безопасности [15, 16], охраны лесов [17, 18], коммунальной сферы [19, 20] и т.п. Представляется, что дистанционный контроль и мониторинг в сфере обеспечения гигиенической, эпидемиологической безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения имеет высокий потенциал. Фото-, видео-

<sup>5</sup> О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации: Федеральный закон от 31 июля 2020 г. № 248-ФЗ [Электронный ресурс] // Гарант. Информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74349814/> (дата обращения: 20.05.2021).

<sup>6</sup> Стандарт зрелости управления результативностью и эффективностью контрольно-надзорной деятельности [Электронный ресурс] / утв. Протоколом заседания проектного комитета по основному направлению стратегического развития Российской Федерации «Реформа контрольно-надзорной деятельности» от 13.02. 2018 № 1 // Гарант. Информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/71930516/> (дата обращения: 15.05.2021).

<sup>7</sup> ПРЕКОП-РФ. Совместный проект Европейского Союза и Совета Европы «Защита прав предпринимателей в Российской Федерации от коррупционных практик». Регулирующие и надзорные органы государств – членов Совета Европы, ответственные за проведение проверочных и контрольных мероприятий в экономической сфере – структура, практики и примеры: технический документ. – М., 2015. – 39 с.



фиксация могут использоваться при оценке соблюдения обязательных требований к деятельности образовательных учреждений, учреждений социальной сферы, общественного питания, торговли и т.п. Средства аудиофиксации могут быть использованы при оценке соблюдения требований коммунальной гигиены в местах расположения вблизи жилой застройки потенциально «шумящих объектов». Инструментарий дистанционного измерения параметров объектов среды обитания может быть эффективным при оценке качества атмосферного воздуха, химического состава воды первого и второго подъемов систем питьевого водоснабжения, температуры горячей воды в распределительной сети и т.п. Средства дистанционного контроля объектов окружающей среды могут успешно внедряться в рамках системного контроля индикаторов риска при ведении социально-гигиенического мониторинга и т.п.

Роспотребнадзор, несомненно, ориентирован на цифровизацию и автоматизацию деятельности<sup>8</sup>. В настоящий момент на стадии поэтапной реализации и внедрения находится Единая информационно-аналитическая системы службы (ЕИАС). ЕИАС предназначена для автоматизации производственных процессов основной деятельности органов и организаций Роспотребнадзора, а также для осуществления внешнего взаимодействия в электронном виде с органами государственной власти, субъектами хозяйственной деятельности, гражданским обществом и другими участниками государственного управления в области народосбережения, обеспечения безопасности населения и прав потребителей. Осуществляется оперативный сбор информации в электронном виде в режиме реального времени, необходимой для осуществления функций по контролю и надзору в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, защиты прав потребителей и потребительского рынка (экстренные извещения об инфекционных заболеваниях, жалобы граждан на нарушения санитарно-эпидемиологического благополучия и прав потребителей и ряд других).

В целях межведомственного электронного взаимодействия заключено соглашение между Федеральной таможенной службой и Роспотребнадзором, подготовлены технические условия информационного взаимодействия. Роспотребнадзор включен в разработку Межведомственной интегрированной автоматизированной информационной системы федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих контроль в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации (МИАИС).

На ресурсе Роспотребнадзора (<http://zpp.rosпотребнадзор.ru>) функционирует государственная информационная система по защите прав потребителей.

Созданы и ведутся межгосударственные и общегосударственные информационные ресурсы: «Реестр свидетельств о государственной регистрации продукции (единая форма Таможенного союза)»; «Реестр санитарно-эпидемиологических заключений на продукцию, прошедшую санитарно-эпидемиологическую экспертизу»; «Реестр выданных лицензий на деятельность, связанную с использованием возбудителей инфекционных заболеваний, и лицензий на деятельность в области использования источников ионизирующего излучения (генерирующих)»; «Реестр уведомлений о начале осуществления отдельных видов предпринимательской деятельности», Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ и автоматизированная распределенная информационно-поисковая система «Опасные вещества» и т.п.

Вместе с тем новые законодательные положения и новые методы и формы организации контрольно-надзорных мероприятий требуют конкретизации, методической поддержки, разработки четких алгоритмов, порядка реализации, критериев оценки эффективности и т.п.

**Цель настоящего исследования** состояла в разработке некоторых методических подходов к совершенствованию санитарно-эпидемиологического контроля (надзора) с учетом требований нового федерального законодательства и цифровой трансформации деятельности службы.

**Материалы и методы.** При разработке новых подходов принимали во внимание наличие уже разработанных и применяемых в практике Роспотребнадзора методических документов по риск-ориентированному надзору, действующих и ранее действовавших нормативных и инструктивных документов, а также материалы Технического задания на проектирование ЕИАС.

**Результаты и их обсуждение. Разработка подходов к присвоению категории по риску причинения вреда здоровью как видов деятельности, так и производственных объектов.**

Федеральный закон 248-ФЗ (ст. 16) определяет, «что объектами контроля являются:

- деятельность, действия (бездействие) граждан и организаций, в рамках которых должны соблюдаться обязательные требования;
- результаты деятельности граждан и организаций, в том числе продукция (товары), работы и услуги, к которым предъявляются обязательные требования;
- здания, помещения, сооружения, линейные объекты..., которыми граждане и организации владеют и (или) пользуются и к которым предъявляются обязательные требования (далее – производственные объекты)».

Объекты контроля должны быть отнесены к определенной категории риска причинения вреда (ущер-

<sup>8</sup> Об утверждении плана информатизации на 2020 год и плановый период 2021 и 2022 годов: Приказ Роспотребнадзора от 11.03.2020 № 148 [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=14590](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14590) (дата обращения: 22.05.2021).

ба) охраняемым ценностям (в случае Роспотребнадзора – риска причинения вреда здоровью населения).

До вступления в силу ФЗ № 248 категории риска в системе санитарно-эпидемиологического надзора присваивались видам деятельности хозяйствующих субъектов в соответствии со ст. 8.1. федерального закона № 294-ФЗ<sup>9</sup> и Постановлением правительства № 806<sup>10</sup>.

Рассматривали задачу установления категории по риску причинения вреда здоровью не только виду деятельности, но отдельным производственным объектам (зданиям, сооружениям и пр.). При этом принимали, что производственные объекты являются материальной базой реализации конкретного вида деятельности и рассматривать их изолированно нецелесообразно и некорректно.

Расчет показателя потенциального риска причинения вреда здоровью определенным видом деятельности, который реализуется юридическим лицом (ЮЛ) или индивидуальным предпринимателем (ИП) на одном или нескольких производственных объектах, производится по формуле (1)

$$R^l = \sum_{i=0}^n R_i(l), \quad (1)$$

где  $R^l$  – потенциальный риск причинения вреда здоровью  $l$ -м видом деятельности ЮЛ или ИП;

$R_i(l)$  – потенциальный риск причинения вреда здоровью  $l$ -м видом деятельности на  $i$ -м производственном объекте.

Расчет показателя потенциального риска причинения вреда здоровью при осуществлении  $l$ -го вида деятельности ЮЛ или ИП на отдельных производственных объектах выполняется по формуле

$$R_i(l) = p(l) \cdot u(l) \cdot M_i, \quad (2)$$

где  $R_i(l)$  – потенциальный риск причинения вреда здоровью на  $i$ -м производственном объекте, при реализации  $l$ -го вида деятельности;

$p(l)$  – вероятность нарушения санитарного законодательства ЮЛ или ИП на объекте при осуществлении  $l$ -го вида деятельности. По мере накопления данных о частотах нарушений на объектах разного типа  $p(l)$  должно заменяться на  $p_i(l)$  – вероятность нарушения санитарного законодательства на объекте  $i$ -го типа при осуществлении  $l$ -го вида деятельности;

$u(l)$  – показатель, характеризующий вред здоровью при нарушении обязательного требования. По мере накопления данных о тяжести последствий нарушений на объектах разного типа  $u(l)$  может заменяться на  $u_i(l)$ ;

$M_i$  – показатель, характеризующий численность населения, находящегося под воздействием  $i$ -го производственного объекта (масштаб воздействия), млн человек.

Вероятность нарушения санитарного законодательства характеризуется частотой нарушений, выявленных в результате проведения контрольно-надзорных мероприятий в отношении ЮЛ и ИП, осуществляющих определенный вид деятельности ( $p(l)$ ). Значение  $p(l)$  определяется как 95%-ный перцентиль распределения регионального показателя относительной частоты выявленных нарушений в ходе одной проверки на объектах надзора с  $l$ -м видом деятельности за трехлетний период.

Показатель, характеризующий вред здоровью при нарушении требований санитарного законодательства ( $u(l)$ ), определяется на основе системного, в том числе экспертного, анализа причинно-следственных связей между частотой нарушений отдельных статей санитарного законодательства и распространенностью нарушений здоровья в виде смертности и первичной заболеваемости населения с учетом их тяжести.

Показатель относительной частоты выявленных нарушений в ходе одной проверки на объектах надзора  $i$ -го типа с  $l$ -м видом деятельности определяется по формуле

$$p_i^l = \frac{m_i^l}{n_i^l}, \quad (3)$$

где  $p_i^l$  – показатель относительной частоты выявленных нарушений в ходе одной проверки на объектах надзора  $i$ -го типа с  $l$ -м видом деятельности, установленный с учетом данных по всем регионам Российской Федерации;

$m_i^l$  – число выявленных нарушений санитарного законодательства в течение года на объектах надзора  $i$ -го типа с  $l$ -м видом деятельности, единиц;

$n_i^l$  – общее число проверок в течение года на объекте надзора  $i$ -го типа с  $l$ -м видом деятельности, единиц.

Частота нарушений и учитываемый при классификации 95%-ный перцентиль должны пересматриваться не реже одного раза в три года.

Для категорирования как производственных объектов, так и видов деятельности применяются единая шкала показателя потенциального риска причинения вреда здоровью:

- а) более  $10^{-3}$  – чрезвычайно высокий риск;
- б) от  $10^{-4}$  до  $10^{-3}$  – высокий риск;
- в) от  $10^{-5}$  до  $10^{-4}$  – значительный риск;
- г) от  $10^{-6}$  до  $10^{-5}$  до – средний риск;

<sup>9</sup> О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля (с изменениями и дополнениями): Федеральный закон от 26 декабря 2008 г. № 294-ФЗ [Электронный ресурс] // Гарант. Информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/12164247/> (дата обращения: 20.05.2021).

<sup>10</sup> О применении риск-ориентированного подхода при организации отдельных видов государственного контроля (надзора) и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации: Постановление Правительства РФ от 17 августа 2016 г. № 806 [Электронный ресурс] // Гарант. Информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/71473944/> (дата обращения: 20.05.2021).

- д) от  $10^{-7}$  до  $10^{-6}$  – умеренный риск;  
 е) менее  $1 \cdot 10^{-7}$  – низкий риск.

Категория риска присваивается как виду деятельности, так и каждому конкретному производственному объекту. Периодичность контроля определяется категорией (чрезвычайно высокий риск – плановые проверки ежегодно, высокий – один раз в два года и т.п.).

Система взаимовязанного категорирования вида деятельности и производственных объектов обеспечивает довольно гибкий механизм контроля ЮЛ / ИП, которые реализуют деятельность на многочисленных площадках и / или производственных объектах (сетевые компании торговли, общественного питания, предоставления услуг населению; крупные производственные холдинги и пр.). Суммарная высокая категория риска по виду деятельности (см. формулу (1)) дает возможность надзорному органу вести контроль над объектом, который, как правило, захватывает в сферу влияния значительное количество населения (потребителей товаров и услуг, работающих, населения под воздействием) – следовательно, масштаб негативных последствий несоблюдения санитарных требований является существенным. А меньшие риски отдельных производственных объектов обеспечивают свободу выбора при формировании ежегодных плановых проверок (пример приведен в таблице).

При включении в планы проверок того или иного производственного объекта могут приниматься во внимание дополнительные критерии – показатели качества среды обитания в месте расположения объекта,

плотность населения, общий уровень напряженности санитарно-эпидемиологической ситуации и т.п. При этом проверки, не нарушая требований частоты контроля производственных объектов, обеспечивают постоянный контроль деятельности крупного ЮЛ/ИП профилей, заключающийся в расширении используемых для анализа данных.

**Методические подходы к формированию динамических проверочных листов.** Периодичность планового контроля с учетом категорий риска – важнейший элемент риск-ориентированного контроля. Вместе с тем это только один из элементов модели. К деятельности, производственному объекту, товару или услуге нередко предъявляется довольно широкий спектр обязательных требований. Риск-ориентированная модель предполагает, что из всего спектра контролю в первую очередь должны подлежать те требования, несоблюдение которых формирует наибольшие риски для охраняемых ценностей.

Задача решается через разработку и внедрение динамических риск-ориентированных проверочных листов. Обязательные требования, включаемые в чек-листы, ранжируются с учетом приоритета требований:

а) которые наиболее часто нарушаются на объектах определенного типа (вида деятельности, услуги и пр.);

б) нарушение которых формирует наиболее тяжелые последствия для охраняемых ценностей (прежде всего жизни и здоровья населения).

Примерный порядок планирования проверок деятельности хозяйствующего субъекта, реализуемой на многих производственных объектах разных категорий

Вид деятельности – торговля пищевыми продуктами, напитками, табачными изделиями.

Производственных объектов (ПО) – 31.

**Категория вида деятельности – чрезвычайно высокий риск ( $2,03 \cdot 10^{-3}$ ).**

Право выхода с плановой проверкой вида деятельности – ежегодно.

№ п/п	Риск	Наличие оснований для изменения категории <sup>11</sup>	Категория риска производственного объекта	Заданная правовыми актами периодичность плановых проверок	Годы планирования (от следующего за отчетным)					
					1	2	3	4	5	6
1	$9,6 \cdot 10^{-4}$	Нет	Высокий	Один раз в 2 года	1		1		1	
2	$8,7 \cdot 10^{-5}$	Нет	Значительный	Один раз в 3 года	1			1		
3	$8,6 \cdot 10^{-5}$	Нет	Значительный	Один раз в 3 года		1			1	
4	$7,3 \cdot 10^{-5}$	Нет	Значительный	Один раз в 3 года	1			1		
5	$6,7 \cdot 10^{-5}$	Нет	Значительный	Один раз в 3 года		1			1	
6	$6,6 \cdot 10^{-5}$	Нет	Значительный	Один раз в 3 года	1			1		
7	$8,5 \cdot 10^{-6}$	Нет	Средний	Не чаще одного раза в 4 года	1				1	
8	$6,7 \cdot 10^{-6}$	Нет	Средний	Не чаще одного раза в 4 года		1				1
...			...							
12	$5,4 \cdot 10^{-6}$	Да	Значительный	1 раз в 3 года			1			1
13	$4,4 \cdot 10^{-6}$	Нет	Средний	Не чаще одного раза в 4 года		1				1
14	$4,3 \cdot 10^{-6}$	Нет	Средний	Не чаще одного раза в 4 года	1				1	
15	$5,1 \cdot 10^{-7}$	Да	Средний	Не чаще одного раза в 4 лет		1				1
16	$5,1 \cdot 10^{-7}$	Нет	Умеренный	Не чаще одного раза в 6 лет	1					
17	$5,0 \cdot 10^{-7}$	Нет	Умеренный	Не чаще одного раза в 6 лет			1			
18	$4,9 \cdot 10^{-7}$	Нет	Умеренный	Не чаще одного раза в 6 лет			1			
...										
30	$6,4 \cdot 10^{-7}$	Нет	Умеренный	Не чаще одного раза в 6 лет				1		
31	$2,0 \cdot 10^{-7}$	Нет	Умеренный	Не чаще одного раза в 6 лет						1

<sup>11</sup> Основания для изменения категории риска устанавливаются Положением о виде контроля.

Как вариант приоритет проверяемого требования в проверочном листе может устанавливаться с учетом «индекса риска».

Индекс риска в общем виде может быть определен как произведение функций от вероятности нарушений и их тяжести (4):

$$I = f(p_k) \cdot f(g), \quad (4)$$

где  $f(p_k)$  – функция от вероятностей нарушений на  $k$ -м уровне хозяйственного субъекта ( $k=1$ ), муниципальном ( $k=2$ ), региональном ( $k=3$ ) и федеральном уровне ( $k=4$ );

$f(g)$  – функция от тяжести нарушений<sup>12</sup>.

Одним из вариантов функции (4) является использование взвешенного осреднения:

$$f(p_k) = \frac{a_1 \cdot f(p_1) + a_2 \cdot f(p_2) + a_3 \cdot f(p_3) + a_4 \cdot f(p_4)}{a_1 + a_2 + a_3 + a_4}. \quad (5)$$

Если отсутствует репрезентативная статистика по вероятности нарушения требований на каком-либо уровне, то  $a_k$  принимается равным нулю. Весовые коэффициенты функции для разных уровней  $k$  задаются экспертно. При этом целесообразно полагать, что  $a_1 > a_2 > a_3 > a_4$ .

Таким образом, учитываются особенности нарушений обязательных требований объектами контроля не только на уровне страны в целом, но и на уровне субъекта Федерации и муниципалитета.

Проверочные листы могут формироваться индивидуально для каждого поднадзорного объекта. Приоритет контроля требований с наибольшей частотой нарушений и их наиболее тяжелыми последствиями имеет целью постоянное напоминание хозяйствующим субъектам о том, что требование обязательно будет проверено. С одной стороны, это стимул к упреждающим, профилактическим действиям ЮЛ / ИП (что и есть в конечном итоге задача государственного контроля), с другой стороны – уверенность надзорного органа, что основные риски находятся в зоне особо внимания.

Перевод проверочных листов в машиночитаемые форматы делает возможным логический анализ и перекрестную верификацию данных самого хозяйствующего субъекта (включая лабораторные исследования производственного контроля), получаемых при заполнении проверочных листов, а также анализ их соответствия данным иных информационных систем.

В целом проверочные листы потенциально рассматриваются как динамические системы, варьирующиеся в соответствии с изменением статистики результатов проверок. Последнее делает проверки еще более эффективными и результативными в час-

ти защиты жизни и здоровья граждан (потребителей, работающих и пр.).

**Методические подходы к формированию статистического профиля риска объекта надзора.** Категорирование объектов надзора по результатам обобщения всей совокупности контрольно-надзорных мероприятий по сути основано на типологизации объектов контроля. Вместе с тем каждое ЮЛ / ИП имеет особенности, специфику внутренней организации и качества окружения в месте реализации деятельности (атмосферного воздуха, водных объектов, почв, плотности населения вблизи объекта и пр.) и т.п. В этой связи дополнительная информация об объекте позволяет существенно более точно оценить объект контроля с позиций потенциальных рисков, которые он может сформировать. В такой ситуации целесообразным представляется формирование «статистического профиля риска объекта контроля». Профиль риска в данном понимании является многомерной статистической моделью поднадзорного объекта и представляет собой совокупность частотно-вероятностных характеристик поднадзорного объекта, отражающих предполагаемые (возможные) нарушения санитарного законодательства, а также их последствия для здоровья и других, охраняемых законом ценностей.

Статистические профили риска формируются с использованием всей совокупности накопленной информации за максимально доступный период, в том числе данных, привлеченных дистанционно из внешних источников (информационный след поднадзорного объекта). Для его построения необходимо разработать алгоритмы машинной обработки результатов контрольно-надзорной деятельности и методики применения искусственного интеллекта на основе машинного обучения искусственных нейронных сетей. На основе поступающей информации в режиме реального времени нейросетевая модель анализирует все зафиксированные нарушения на типовых объектах, определяет индикаторные показатели риска (риск-индикаторы), выбирает значимые виды нарушений обязательных требования и корректирует статистические профили риска по всем зарегистрированным поднадзорным объектам. При продолжении итерационного определения значимых риск-индикаторов система автоматически определяет набор правил оценки риска по комплексу типологизирующих признаков (виду деятельности, типу производственного объекта, территории размещения и т.д.). Для конкретного объекта контроля профиль риска может быть скорректирован с учетом результатов собственной истории проверок.

Анализ статистических профилей риска поднадзорных объектов позволяет решать задачи, направленные в целом на оптимизацию контрольно-надзорных мероприятий:

<sup>12</sup> В соответствии с МР 5.1.0116-17.

- выявление нетипичных объектов путем поиска статистических выбросов в многомерном пространстве характеристик объектов. Такие объекты потенциально могут быть наиболее «рисковыми» и требуют пристального внимания со стороны контролирующего органа;

- установление корреляционно-регрессионных связей между различными цифровыми параметрами, характеризующими выполнение или невыполнение требований санитарного законодательства;

- установление факторов негативного влияния нарушений санитарного законодательства на здоровье населения на основе кросс-корреляционного анализа;

- оценка уровней риска окружения объектов и субъектов за счет автоматического построения и анализа графов их взаимосвязей;

- структурирование и повышение адресности проверочных листов;

- организация выборочного контроля за счет поиска статистически значимых тенденций и коридоров допустимых значений риск-индикаторов;

- прогноз и оценка риска выполнения (или невыполнения) хозяйствующим субъектом обязательных требований и норм на основе анализа временных рядов, в том числе, к примеру, с применением моделей авторегрессии со скользящей средней, экспоненциального сглаживания и их модификаций [21, 22].

Преимущества статистических профилей риска:

- многомерность и точность оценок за счет использования больших объемов данных;

- обратная связь с результатами проведения контрольно-надзорных мероприятий;

- оптимальное профилирование объектов-нарушителей за счет использования передовых математических методов обработки данных;

- скорость реакции: весь массив профилей обновляется автоматически и одновременно;

- превентивность: реагирование на новые, ранее не встречавшиеся типы нарушений;

- новые риск-индикаторы: использование дополнительных автоматически рассчитанных риск-индикаторов во всех остальных модулях системы;

- повышение качества выявления рисков за счёт предоставления дополнительной информации (выделение плотно связанных сообществ из общего графа, анализ динамики распространения риска по графу; оценка значимости и уровня риска отдельных узлов и связей; выявления путей между объектами и субъектами);

- наглядность и простота интерпретации: использование полученной информации в графическом виде в ходе проведения мероприятий по минимизации рисков.

Поддержание профилей рисков в актуальном состоянии требует внесения в систему управления рис-

ками информации о результатах проведённых проверок. «Обратная связь» позволяет поддерживать точность оценок риска, повышая или понижая значимость исходных показателей субъекта в зависимости от результатов проверок. Анализ данных для построения профилей риска объекта выполняется на основании всей совокупности результатов КНД, независимо от формы проведения надзорного мероприятия.

**Подходы к внедрению дистанционного контроля на базе цифровизации и автоматизации контрольно-надзорных мероприятий.** Совершенствование контрольно-надзорной деятельности в условиях правовых изменений, динамичность категорирования объектов контроля, построение статистических профилей риска ранжированных, оптимизация содержания проверочных листов и планирования контрольно-надзорных мероприятий требуют постоянного совершенствования организации информационных потоков и работы с данными. И это требование является общим для систем государственного управления и в России и за рубежом [23–30].

В развитие идей цифровизации и автоматизации деятельности Роспотребнадзора «Общенациональным планом действий, обеспечивающих восстановление занятости и доходов населения, рост экономики и долгосрочные структурные изменения в экономике», предусмотрена разработка концепции дистанционного контроля/мониторинга<sup>13</sup>. Последняя предполагает создание и активное использование информационно-технологических и технических решений, направленных на автоматизацию процесса проведения контрольно-надзорных мероприятий без непосредственного (контактного) взаимодействия с хозяйствующими субъектами. Предполагается, что проведение контрольно-надзорных мероприятий (как плановых, так и внеплановых) проводится в условиях удаленного взаимодействия специалистов органов и организаций Роспотребнадзора с представителями хозяйствующих субъектов. При этом основные надзорные действия выполняются в автоматическом режиме за счет использования функциональных возможностей интеллектуальной информационной системы, реализующей аналитические алгоритмы обработки данных, включая методы искусственного интеллекта. В перспективе система предполагает существенное увеличение доли дистанционного аппаратного контроля над осуществлением деятельности ЮЛ / ИП, состоянием зданий, сооружений, продукции и услуг.

Принципиальная схема включения форм дистанционного контроля в общую систему автоматизации контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора приведена на рисунке.

<sup>13</sup> Общенациональный план действий, обеспечивающих восстановление занятости и доходов населения, рост экономики и долгосрочные структурные изменения в экономике (одобрен на заседании Правительства РФ 23 сентября 2020 г. (протокол № 36, раздел VII) N П13-60855 от 2 октября 2020 г.) [Электронный ресурс] // Гарант. Информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74678576/> (дата обращения: 20.05.2021).



Рис. Принципиальная схема включения форм дистанционного контроля в общую систему автоматизации контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора

Ключевыми элементами системы являются:

- базы данных (БД) Единой информационно-аналитической системы Роспотребнадзора;
- базы данных внешних источников (БД открытого доступа и БД, открытые для информационного обмена с Роспотребнадзором на основании двухсторонних отношений);
- личный кабинет надзорного объекта, посредством которого осуществляется связь с надзорным органом;
- средства коммуникации;
- интеллектуальная информационная система,

обеспечивающая наукоемкую обработку поступающих данных, в том числе данных аппаратного дистанционного контроля.

Разработка и внедрение интеллектуальной информационной системы как инструмента информационно-аналитического обеспечения контрольно-надзорных мероприятий, в том числе в дистанционном режиме, возможно при условии масштабной, всеобъемлющей формализации всех процессов, процедур, и отдельных действий со стороны проверяющих органов и перевод их в электронную форму.

Это обеспечивает:

- унификацию взаимодействия между участниками контрольно-надзорной деятельности;
- связь и возможность обмена данными с внешними информационными ресурсами (государственными и негосударственным), оптимизацию

и автоматизацию подготовки всей необходимой документации для проведения контрольного мероприятия; передачу, хранение и дальнейшее аналитическое осмысление результатов контрольно-надзорных мероприятий.

Интеллектуальная информационная система представляет собой совокупность программно-аппаратных и информационно-аналитических решений, обеспечивающих исполнение обязанностей, реализацию прав и взаимодействие в электронной форме участников контрольно-надзорного мероприятия и третьих заинтересованных лиц.

Интеллектуальная информационная система в сопряжении с данными ЕИАС ведомственных информационных систем (ЕИАС Роспотребнадзора) должна обеспечивать проведение комплексного анализа результатов контрольно-надзорной деятельности по всей совокупности контрольно-надзорных мероприятий, который позволяет выполнять:

- выделение типовых проблем соблюдения (несоблюдения) требований безопасности в разрезе видов деятельности, территорий, типов хозяйствующих субъектов, их мощности и специфики технологических процессов, видов и объемов производимой продукции, времени эксплуатации производственных мощностей и т.п. (по любому показателю, содержащемуся в паспортной части реестра надзора);
- динамичную корректировку проверочных листов с учетом выявленных приоритетов;

- анализ практики правоприменения в разных регионах при выявлении одних и тех же нарушений;
- анализ результативности мер административного реагирования на нарушения, в том числе в разрезе видов деятельности, типов объектов и т.п. (отсутствие повторных нарушений, своевременность выполнения предписаний и т.п.);

- оценку и прогноз степени риска невыполнения обязательных требований хозяйствующими субъектами определенной деятельности, категории, региона и пр.;

- выявление и анализ связи между нарушениями обязательных требований и состоянием охраняемых ценностей (качество среды обитания, показатели профессиональной заболеваемости, заболеваемости и смертности населения, в том числе потребителей товаров и услуг и т.п.), при этом учитываются вновь полученные результаты конкретного надзорного мероприятия; в сопряжении с данными о состоянии охраняемых ценностей (через связь с модулем СГМ, данными иных информационных систем);

- формировать систему адресных профилактических мероприятий по предупреждению нарушений обязательных требований, включая информирование хозяйствующих субъектов о рисках нарушений обязательных требований на объектах-аналогах и лучших практиках минимизации этих рисков.

Важнейшая задача: на основании анализа самого широкого доступного объема информации выявлять логику нарушения санитарных правил, параметризовать связи нарушений санитарных требований с иными параметрами деятельности хозяйствующих субъектов или состоянием зданий, сооружений, выявлять широкий спектр индикаторов риска нарушения санитарных требований. Последнее позволяет при появлении информации в любой из внешних систем, свидетельствующей о превышении критериальных параметров индикаторов риска, принимать упреждающие решения.

В перспективе в анализ могут быть подключены и данные, источниками которых являются средства массовой информации, социальных сетей. Опыт использования такой информации, в том числе в сфере защиты прав потребителей, в мире уже имеется, а методы крибрума (сервис, который позволяет исследователю и мониторить интересы, мнения, запросы пользователей социальных сетей) широко применяются в сфере маркетинга, организации бизнеса, изучения общественного мнения и степени доверия к органам власти [31].

Таким образом, риск-ориентированная модель контрольно-надзорной деятельности сопрягается с элементами управления рисками (хеджированием). Последнее в полной мере соответствует целям и за-

дачам санитарно-эпидемиологической службы, основная миссия которой состоит в минимизации и профилактике рисков, угроз и опасностей для жизни и здоровья граждан страны.

При этом успешность функционирования системы во многом зависит от научно-методической поддержки каждой решаемой задачи.

**Выводы.** С учетом изменений законодательной базы контрольно-надзорной деятельности и процессов цифровизации функций органов государственной власти в Российской Федерации предложен ряд методических подходов, развивающих базу риск-ориентированного санитарно-эпидемиологического надзора, обеспечивающих:

- установление категорий по риску причинения вреда отдельных производственных объектов (как объектов контроля);

- разработку статистических профилей риска объектов надзора;

- построение динамических риск-ориентированных проверочных листов;

- внедрение дистанционного контроля на базе цифровизации и автоматизации контрольно-надзорных мероприятий.

Представляется, что рекомендуемые методические подходы, дополненные иными методами (с применением статистики нечисловых данных, теории нечеткости; нейронных сетей, генетических алгоритмов т.д.), могут открыть новые перспективы в организации санитарно-эпидемиологического контроля (надзора) и обеспечить:

- корректное определение приоритетных источников и факторов рисков и организацию в отношении них наиболее плотного контроля с минимизацией усилий на контроле объектов, факторов с низким или незначительным риском причинения вреда охраняемым ценностям;

- максимально точный прогноз изменения ситуации и итерационное совершенствование адресности и содержания контрольно-надзорных мероприятий с учетом постоянно обновляющейся базы результатов контроля;

- постепенную трансформацию планового контроля в мониторинг состояния объектов контроля с широким применением средств дистанционного аппаратного наблюдения и наукоемкого анализа всей совокупности информации об объекте контроля и потенциальных реципиентах его воздействия.

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

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

### Список литературы

1. Контрольно-надзорная и разрешительная деятельность в Российской Федерации: аналитический доклад – 2019 / С.М. Плаксин, И.А. Абузярова, А.В. Кашанин, А.В. Кнутов, Е.А. Полесский, А.Ш. Сакаев, С.В. Семенов, Л.Х. Синятулина [и др.]; Российский союз промышленников и предпринимателей; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». – М.: НИУ ВШЭ, 2020. – 138 с.
2. Божукова Е.М., Чечулина А.А. Реформа контрольной (надзорной) деятельности // Вопросы российского и международного права. – 2021. – Т. 11, № 3–1. – С. 101–110.



3. Сидоренко Э.Л., Барциц И.Н. Эффективность цифрового государственного управления: теоретические и прикладные аспекты // Вопросы государственного и муниципального управления. – 2019. – № 2. – С. 93–114.
4. Цифровое будущее государственного управления по результатам / Е.И. Добролюбова, В.Н. Южаков, А.А. Ефремов, Е.Н. Ключкова, Э.В. Талапина, Я.Ю. Старцев. – М.: Дело; РАНХиГС, 2019. – 114 с.
5. Джумаева Я.М.Х., Бачаев А.А., Горгиев Р.Т. Основные особенности модели государственного управления по результатам // ФГУ Science. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 47–50.
6. Wahyunengseh R.D., Hastjarjo S. Big Data Analysis of Policies on Disaster Communication: Mapping the issues of communication and public responses in the government social media // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – 2021. – Vol. 717, № 1. – P. 012004. DOI: 10.1088/1755-1315/717/1/012004
7. Next-generation big data federation access control: A reference model / F.M. Awaysheh, M. Alazab, M. Gupta, T.F. Pena, J.C. Cabaleiro // Future Generation Computer Systems. – 2020. – № 108. – P. 726–741.
8. Дюмина А.А. Формы и методы осуществления государственного контроля (надзора) в области транспортной безопасности // Бизнес. Образование. Право. – 2019. – Т. 47, № 2. – С. 309–317.
9. Цакаев А.Х. Пропорциональное регулирование и риск-ориентированный надзор за финансовым рынком: теория и практика // Финансовый менеджмент. – 2020. – № 3. – С. 100–109.
10. Бояркина О.В. Использование информационных систем при осуществлении государственного финансового (бюджетного) контроля // Colloquium-journal. – 2019. – Т. 49, № 25-8. – С. 183–187.
11. Данилова А.Д. Дистанционный контроль с использованием риск-ориентированной системы в контрольно-надзорной деятельности налоговой службы / Шаг в будущее: искусственный интеллект и цифровая экономика. Революция в управлении: новая цифровая экономика или новый мир машин: материалы II Международного научного форума. – М., 2018. – С. 85–90.
12. Безденежных С.Н., Зиятдинов А.М., Гумеров А.В. Информационно-измерительные системы подвижного состава: дистанционный мониторинг и контроль состояния поезда // Вестник НЦБЖД. – 2019. – Т. 42, № 4. – С. 172–176.
13. Кнышев И.П., Гусарова Е.В., Тулемисов Т.Т. Система технического зрения на железнодорожном транспорте // Автоматика, связь, информатика. – 2019. – № 10. – С. 15–17.
14. Савин Г.В. Интеллектуальная транспортная система: оптимизация потоковых процессов в городе – наброски будущих изменений // Russian Economic Bulletin. – 2020. – Т. 3, № 6. – С. 101–108.
15. Бирюков А.Н., Ситкина Ю.Г. Дистанционный контроль состояния откосных сооружений // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). – 2010. – № S2. – С. 143–145.
16. Демьянов В.В., Галанина Т.В., Любимова К.В. Дистанционный экологический мониторинг геологической среды при техногенных воздействиях // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). – 2011. – № 7. – С. 175–177.
17. Near Real-time Satellite Monitoring of Russia for Forest Fire Protection / N.A. Abushenko, S.A. Bartalev, A.I. Belyaev, D.V. Ershov, M.Y. Zakharov, E.A. Loupian, G.N. Korovin, V.V. Koshelev [et al.] // Mapping Science and Remote Sensing. – 1999. – Vol. 36, № 1. – P. 54–61. DOI: 10.1080/07493878.1999.10642107
18. Васильева М.А. Дистанционный мониторинг в расследовании незаконных рубок лесных насаждений // Территория новых возможностей. Вестник Владивостокского государственного университета экономики и сервиса. – 2014. – Т. 26, № 3. – С. 142–145.
19. Yuan F., Bauer M.E. Comparison of impervious surface area and normalized difference vegetation index as indicators of surface urban heat island effects in LANDSAT imagery // Remote sensing of Environment. – 2007. – Vol. 106. – P. 375–386. DOI: 10.1016/j.rse.2006.09.003
20. Paris suburb pioneers 'noise radar' to fine roaring motorcycles [Электронный ресурс] // Reuters. – URL: <https://www.reuters.com/article/us-france-noise-motorcycles/paris-suburb-pioneers-noise-radar-to-fine-roaring-motorcycles-idUSKCN1VK1AA> (дата обращения: 20.05.2021).
21. Time series analysis: Forecasting and control / G.E.P. Box, G.M. Jenkins, G.C. Reinsel, G.M. Ljung. – New Jersey, 2015. – 712 p.
22. Hyndman R.J., Athanasopoulos G. Forecasting: principles and practice – Melbourne, 2018. – 380 p.
23. Конюкова О.Л., Летунов С.А. Роль цифровизации в государственном управлении // Global & regional research. – 2019. – Т. 1, № 1. – С. 74–79.
24. Касьянов С.В. Цифровая трансформация как новый драйвер повышения результативности в системе государственного и муниципального управления // Региональные проблемы преобразования экономики. – 2019. – Т. 107, № 9. – С. 5–12.
25. Цифровая трансформация государственного управления: мифы и реальность: доклад к XX Апрельской международной научной конференции по проблемам развития экономики и общества (г. Москва, 9–12 апреля 2019 г.): сборник научных статей / Д.Ю. Двинских, Н.Е. Дмитриева, А.Б. Жулин, С.М. Плаксин, М.А. Плисс, Л.Х. Снятулина, Е.М. Стырин, С.А. Файзинов. – М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2019. – С. 19–21.
26. Смотрицкая И.И. Государственное управление в условиях развития цифровой экономики: стратегические вызовы и риски // Этап: Экономическая теория, анализ, практика. – 2018. – № 4. – С. 60–72.
27. Digital strategy 2025 [Электронный ресурс] // Federal Ministry for Economic Affairs and Energy. – URL: <https://www.de.digital/DIGITAL/Redaktion/EN/Publication/digital-strategy-2025.html> (дата обращения: 20.05.2021).
28. Blanc F., Franco-Temple E. Introducing a risk-based approach to regulate businesses: how to build a risk matrix to classify enterprises or activities // Nuts & bolts. – Washington, DC: World Bank Group, 2013. – P. 8.
29. BRDO Proposals for Developing a Common Approach to Risk Assessment // BRDO: professional development and culture changes resources. – 2012. – P. 16.
30. Faure M. Environmental Enforcement Networks. Concepts, Implementation and Effectiveness. – Cheltenham/Northampton: Edward Elgar Publishing, 2015. – P. 576.
31. Зимова Н.С., Фомин Е.В., Смагина А.А. Социальные сети как новый канал взаимодействия общества и власти // Научный результат. Социология и управление. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 159–171.

*Санитарно-эпидемиологический надзор: новый этап развития в условиях цифровизации и правовых изменений / Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кирьянов, С.В. Бабина, М.Р. Камалтдинов // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.01*

**SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE: A NEW STAGE  
IN DEVELOPMENT STIMULATED BY DIGITALIZATION AND CHANGES  
IN LEGISLATION****N.V. Zaitseva, I.V. May, D.A. Kiryanov, S.V. Babina, M.R. Kamaltdinov**Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str.,  
Perm, 614045, Russian Federation

*The paper dwells on methodical approaches that provide implementation of provisions fixed by the Federal Law No. 248 «On state control (surveillance) and municipal control on the Russian Federation» that comes into force on July 01, 2021. The Law has strengthened the significance of a risk-oriented model for control and stressed the necessity to assess surveillance efficiency as per criteria related to minimizing risks for protected values and to enhance digitalization and electronic communication between all the concerned parties in the sphere.*

*Taking into account more specific list of objects that are subject to control fixed in the Law, we suggest a procedure for determining categories of health risks caused by specific industrial objects combined with determining a risk category for an economic activity performed by an economic entity. Risk is assessed as a combination of a probability that obligatory requirements are violated and severity of outcomes that result from such violations. The procedure allows optimal planning of control and surveillance activities regarding enterprises and organizations that perform their activities on multiple industrial sites (network companies, large holdings, etc.). We also considered an approach to creating dynamic risk-oriented checklists and suggested specific ranking for sanitary-epidemiologic requirements that were included into such checklists basing on frequency and history of violations that were committed by an object under surveillance regarding legislative requirements and risks that damage to health might occur due to such violations. The paper contains a description of methodical approaches to creating a statistic risk profile for an object under control. Creating a risk profile with mathematical procedures for data processing (including neural network modeling) allows achieving more qualitative risk detection, drawing up a maximum targeted program for a control activity, and operative reacting to types of violations that have not occurred previously.*

*The paper describes a principle way for introducing forms and procedures for distance control into the sanitary-epidemiologic surveillance system. It is shown that efficient distance control should be based on digitalized documents required during control and surveillance activities; maximum possible use of data taken from state, municipal, and other data sources; intensified practices of remote hardware control; as well as development and scientific and methodical support provided for an intellectual information system within control and surveillance activities.*

**Key words:** sanitary-epidemiologic surveillance, risk-oriented model, distance control, risk profile, information system.

**References**

1. Plaksin S.M., Abuzyarova I.A., Kashanin A.V., Knutov A.V., Polesskii E.A., Sakaev A.Sh., Semenov S.V., Sinyatullina L.Kh. [et al.]. Rossiiskii soyuz promyshlennikov i predprinimatelei; Nats. issled. un-t «Vysshaya shkola ekonomiki». Kontrol'no-nadzornaya i razreshitel'naya deyatel'nost' v Rossiiskoi Federatsii. Analiticheskii doklad – 2019 [Control and surveillance and licensing activity in the Russian Federation. The analytical report – 2019]. Moscow, NIUVShE Publ., 2020, 138 p. (in Russian).
2. Bozhukova E.M., Chechulina A.A. Reform of the control (supervisory) activities. *Voprosy rossiiskogo i mezhdunarodnogo prava*, 2021, vol. 11, no. 3–1, pp. 101–110 (in Russian).
3. Sidorenko E.L., Bartsits I.N. The efficiency of digital public administration assessing: theoretical and applied aspects. *Voprosy gosudarstvennogo i munitsipal'nogo upravleniya*, 2019, no. 2, pp. 93–114 (in Russian).
4. Dobrolyubova E.I., Yuzhakov V.N., Efremov A.A., Klochkova E.N., Talapina E.V., Startsev Ya.Yu. Tsifrovoe budushche gosudarstvennogo upravleniya po rezul'tatam [Digital future of result-oriented public administration]. Moscow, Delo; RANKhiGS Publ., 2019, 114 p. (in Russian).

© Zaitseva N.V., May I.V., Kiryanov D.A., Babina S.V., Kamaltdinov M.R., 2021

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

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

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

**Svetlana V. Babina** – Head of the Information and Computing Systems and Technologies Laboratory (e-mail: [bsv@fcrisk.ru](mailto:bsv@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9222-6805>).

**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](mailto:kmr@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0969-9252>).

5. Dzhumaeva Ya.M.Kh., Bachaev A.A., Gorgiev R.T. Main features of the results-based public administration model. *FGU Science*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 47–50 (in Russian).
6. Wahyunengseh R.D., Hastjarjo S. Big Data Analysis of Policies on Disaster Communication: Mapping the issues of communication and public responses in the government social media. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2021, vol. 717, no. 1, pp. 012004. DOI: 10.1088/1755-1315/717/1/012004
7. Awaysheh F.M., Alazab M., Gupta M., Pena T.F., Cabaleiro J.C. Next-generation big data federation access control: A reference model. *Future Generation Computer Systems*, 2020, no. 108, pp. 726–741.
8. Dyumina A.A. Forms and methods of the state control (supervision) of transport security. *Biznes. Obrazovanie. Pravo*, 2019, vol. 47, no. 2, pp. 309–317 (in Russian).
9. Tsakaev A.Kh. Proportional regulation and risk-oriented supervision of the financial market: theory and practice. *Finansovyi menedzhment*, 2020, no. 3, pp. 100–109 (in Russian).
10. Boyarkina O.V. The use of information systems in the implementation of state financial (budget) control. *Colloquium-journal*, 2019, vol. 49, no. 25-8, pp. 183–187 (in Russian).
11. Danilova A.D. Distantsionnyi kontrol' s ispol'zovaniem risk-orientirovannoi sistemy v kontrol'no-nadzornoj deyatel'nosti nalogovoi sluzhby [Distance control that involves using a risk-oriented system in control and surveillance activities performed by a tax service]. *Shag v budushchee: iskusstvennyi intellekt i tsifrovaya ekonomika. Revolyutsiya v upravlenii: novaya tsifrovaya ekonomika ili novyi mir mashin: materialy II Mezhdunarodnogo nauchnogo foruma*, 2018, pp. 85–90 (in Russian).
12. Bezdenzhnykh S.N., Ziyatdinov A.M., Gumerov A.V. Rolling stock information & measuring systems: remote monitoring and train condition control. *Vestnik NTsBZhD*, 2019, vol. 42, no. 4, pp. 172–176 (in Russian).
13. Knyshev I.P., Gusarova E.V., Tulemisov T.T. Technical vision system on railway transport. *Avtomatika, svyaz', informatika*, 2019, no. 10, pp. 15–17 (in Russian).
14. Savin G.V. Intelligent transport system: optimizing streaming processes in the city - outline of future changes. *Russian Economic Bulletin*, 2020, vol. 3, no. 6, pp. 101–108 (in Russian).
15. Biryukov A.N., Sitkina Yu.G. Distantsionnyi kontrol' sostoyaniya otkosnykh sooruzhenii [Distance control over a state of slope constructions]. *Gornyi informatsionno-analiticheskii byulleten' (nauchno-tekhnicheskii zhurnal)*, 2010, no. S2, pp. 143–145 (in Russian).
16. Dem'yanov V.V., Galanina T.V., Lyubimova K.V. Distantsionnyi ekologicheskii monitoring geologicheskoi sredy pri tekhnogennykh vozdeistviyakh [Distance ecological monitoring over geological environment under technogenic impacts]. *Gornyi informatsionno-analiticheskii byulleten' (nauchno-tekhnicheskii zhurnal)*, 2011, no. 7, pp. 175–177 (in Russian).
17. Abushenko N.A., Bartalev S.A., Belyaev A.I., Ershov D.V., Zakharov M.Y., Loupian E.A., Korovin G.N., Koshelev V.V. [et al.]. Near Real-time Satellite Monitoring of Russia for Forest Fire Protection. *Mapping Science and Remote Sensing*, 1999, vol. 36, no. 1, pp. 54–61. DOI: 10.1080/07493878.1999.10642107
18. Vasil'eva M.A. Remote monitoring in investigation of illegal cabins of forest plantings. *Territoriya novykh vozmozhnostei. Vestnik Vladivostokskogo gosudarstvennogo universiteta ekonomiki i servisa*, 2014, vol. 26, no. 3, pp. 142–145 (in Russian).
19. Yuan F., Bauer M.E. Comparison of impervious surface area and normalized difference vegetation index as indicators of surface urban heat island effects in LANDSAT imagery. *Remote sensing of Environment*, 2007, vol. 106, pp. 375–386. DOI: 10.1016/j.rse.2006.09.003
20. Paris suburb pioneers 'noise radar' to fine roaring motorcycles. *Reuters*. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-france-noise-motorcycles/paris-suburb-pioneers-noise-radar-to-fine-roaring-motorcycles-idUSKCN1VK1AA> (20.05.2021).
21. Box G.E.P., Jenkins G.M., Reinsel G.C., Ljung G.M. Time series analysis: Forecasting and control. New Jersey, 2015, 712 p.
22. Hyndman R.J., Athanasopoulos G. Forecasting: principles and practice. Melbourne, 2018, 380 p.
23. Konyukova O.L., Letunov S.A. Role of digitalization in public administration. *Global & regional research*, 2019, vol. 1, no. 1, pp. 74–79 (in Russian).
24. Kas'yanov S.V. Digital transformation as the new driver improve the efficiency in the system of state and municipal management. *Regional'nye problemy preobrazovaniya ekonomiki*, 2019, vol. 107, no. 9, pp. 5–12.
25. Dvinskikh D.Yu., Dmitrieva N.E., Zhulin A.B., Plaksin S.M., Pliss M.A., Sinyatullina L.Kh., Styryn E.M., Faiziev S.A. Tsifrovaya transformatsiya gosudarstvennogo upravleniya: mify i real'nost': doklad k XX Aprel'skoi mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii po problemam razvitiya ekonomiki i obshchestva: sbornik nauchnykh statei [Digital transformation of public administration: myths and reality. The report for the 20<sup>th</sup> April international scientific conference on public and society development: a collection of research papers]. Moscow, Izd. dom Vysshei shkoly ekonomiki Publ., 2019, pp. 19–21 (in Russian).
26. Smotritskaya I.I. State administration in conditions of development digital economy: strategic challenges and risks. *Etap: Ekonomicheskaya teoriya, analiz, praktika*, 2018, no. 4, pp. 60–72 (in Russian).
27. Digital strategy 2025. Federal Ministry for Economic Affairs and Energy. Available at: <https://www.de.digital/DIGITAL/Redaktion/EN/Publikation/digital-strategy-2025.html> (20.05.2021).
28. Blanc F., Franco-Temple E. Introducing a risk-based approach to regulate businesses: how to build a risk matrix to classify enterprises or activities. *Nuts & bolts*. Washington, DC, World Bank Group Publ., 2013, 8 p.
29. BRDO Proposals for Developing a Common Approach to Risk Assessment. *BRDO: professional development and culture changes resources*, 2012, 16 p.
30. Faure M. Environmental Enforcement Networks. Concepts, Implementation and Effectiveness. Cheltenham/Northampton, Edward Elgar Publishing Publ., 2015, 576 p.
31. Zimova N.S., Fomin E.V., Smagina A.A. Social networks as a new channel of interaction between government and society. *Nauchnyi rezul'tat. Sotsiologiya i upravlenie*, 2020, vol. 6, no. 2, pp. 159–171 (in Russian).

Zaitseva N.V., May I.V., Kiryanov D.A., Babina S.V., Kamaltdinov M.R. Sanitary-epidemiological surveillance: a new stage in development stimulated by digitalization and changes in legislation. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.01.eng

Получена: 09.04.2021

Принята: 28.06.2021

Опубликован: 30.06.2021



Научная статья

## ГРУППОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В НЕОДНОРОДНОЙ КОГОРТЕ. КОСВЕННАЯ ОЦЕНКА ПО ДИНАМИКЕ СОБЫТИЙ

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

*Объектом внимания в данном исследовании является описание методики оценки интенсивных и кумулятивных показателей специфического риска при наблюдении когорт, подвергавшихся сочетанному воздействию нескольких внешних или внутренних факторов. Показано, каким образом хорошо известные эвристико-дескриптивные показатели, принятые в эпидемиологии отдаленных последствий, могут быть использованы для анализа динамики счетных событий в когорте на вполне строгой статистико-вероятностной основе, опирающейся на байесовский подход в трактовке условных вероятностей их наступления. Несмотря на то что в работе не использовано ни одного нового или ранее неизвестного эпидемиологического понятия или показателя, статья не является обзором литературы. Сравнительно новой является сама предложенная методика, сочетающая приемы обработки традиционной эпидемиологической информации и корректный метрологический подход на основе описания процессов.*

*Основным результатом работы является подведение читателя к пониманию того, что все основные дескриптивные эпидемиологические показатели в рамках когортного описания оказываются количественно взаимосвязанными, если рассматривать их как условные групповые процессы. Это позволяет одновременно производить взаимосогласованную оценку как годовых показателей риска, так и кумулятивных показателей Каплана – Майера (Флеминга – Харрингтона) и Нельсона – Аалена, а также других условных показателей риска или их аналогов. Показано, что при выборе основной описательной характеристики кумулятивных показателей в качестве меры измеримого пролонгированного внешнего воздействия естественно применять понятие дозы данного фактора риска, которая носит суррогатный характер. Работоспособность метода оценки подтверждается примером. Указано на отличие предложенной методики от ее прототипа, который ранее приводил к существенному смещению оценок до ~100 % по ряду параметров даже в случае штатного режима работы. Применение требует создания специализированного, но доступного программного обеспечения для ЭВМ.*

**Ключевые слова:** риск, показатель, эпидемиология, фактор риска, конкуренция, косвенная оценка, смертность, процесс, когорта, страпа, модель.

Будем опираться на устоявшееся мнение о том, что риск здоровью представляет собой объективную вероятность наступления того или иного нежелательного события [1–3] при некоторых сложившихся условиях/факторах, включая период наблюдения. В перечень изучаемых событий обычно включают смерть, болезнь или, реже, субклинические надежно диагностируемые необратимые изменения состояния здоровья. Соответственно, риск может быть количественно выражен некоторым числовым или функциональным показателем. В практике прогнозирования он может характеризовать даже еще не наступившее событие, однако достичь этапа управления рисками весьма сложно, если не обобщен опыт наблюдения подобных событий в схожих условиях, то есть не выполнена апостериорная оценка риска по ранее собранной

информации. В этом смысле задача рискометрии похожа на метрологическую процедуру определения некой неизвестной (но объективно существующей) величины, или на установление связи между показателем риска и условиями его потенциальной реализации. В этой логической схеме содержится кажущееся внутреннее противоречие, связанное с тем, что понятие вероятности предполагает действие категории «случайность», противоречащей детерминированной категории «связь». Да, случайность присутствует и оказывает влияние, но противоречия нет. Применение категории «риск» имеет смысл только в условиях возможной альтернативы развития событий. Однако факторы риска могут присутствовать здесь в виде той или иной детерминированной комбинации, порождая вполне реальную связь «факторы – риск», которая

© Обеснюк В.Ф., 2021

**Обеснюк Валерий Федорович** – кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник (e-mail: v-f-o@subi.su; тел.: 8 (35130) 7-52-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

и должна являться предметом изучения еще до наступления этапа управления рисками.

Отметим ряд сугубо математических свойств понятия «риск», определяющих сложность процедуры оценки. Связь или потенциальная связь с факторами риска указывает на то, что мы имеем дело с условной вероятностью. Дело может усугубляться еще и тем, что при анализе специфического риска здоровью в роли одного из факторов риска обычно выделяют время или возраст, из чего можно сделать вывод, что риск здоровью – не только показатель (число), это еще и динамический случайный процесс. Наконец, если ставится задача элиминации влияния на метрологическую процедуру случайных или неконтролируемых факторов, этот риск никак не может быть оценен индивидуально, но только для однородной группы индивидуумов в качестве их некоторой общепопуляционной характеристики.

Типичным и широко употребляемым показателем, используемым в дескриптивной эпидемиологии профессиональных заболеваний, клинической эпидемиологии, медико-экологических и демографических исследованиях является интенсивный показатель риска<sup>1</sup> общей или специфической смертности или заболеваемости, известный также под названиями «интенсивность риска», «сила смертности/заболеваемости» (force of mortality, hazard rate), «моментный показатель риска» [4, 5]. При описании отдаленных последствий с его помощью эту величину обычно относят к году возрастной или календарной шкалы как наиболее часто употребляемой единице времени. Использование в качестве меры ряда из показателей риска обусловлено довольно неплохой воспроизводимостью его динамики при описании отдаленных последствий широкого списка эффектов, к примеру неинфекционных заболеваний, для большого количества изолированных субкогорт или субпопуляций, находящихся в сходных социально-экологических условиях. Это позволяет рассматривать интенсивный показатель во всей его динамике практически в качестве видоспецифической характеристики. Данное обстоятельство является, например, одной из причин проведения регулярного регионального скрининга всех видов онкологической заболеваемости и смертности именно по упомянутому показателю [4]. Как правило, этот показатель и есть та самая величина, избыточные значения которой на уровне 0,001–1 % в год в качестве предельно допустимых рисков<sup>2</sup> принимаются контролирующими органами как уровни принятия решений. Интенсивный групповой показатель риска известен также под не совсем точным названием «индивидуальный риск», которое противоречит его групповой природе.

#### Пример 5-летнего когортного исследования

Параметр	Экспонировано	Не экспонировано
Умерло по причине	30	10
Не умерло по причине	70	90
Всего	100	100

Понятие о названном показателе и его непосредственной связи с величиной риска и другими объективными показателями нетрудно получить из опубликованного простого примера [5], воспроизведенного в таблице.

Пусть за некоторый сравнительно небольшой период времени  $T = 5$  лет происходило наблюдение за двумя практически одинаковыми по составу группами населения (стратами), отличающимися только тем, что одна из них подвергалась, а другая не подвергалась воздействию некоторого фактора риска, влияние которого мы пытаемся оценить. Если риск – это вероятность гибели по исследуемой причине, то в экспонированной группе его оценка составит очевидные 30 из 100 случаев, или  $R_e = 0,30$ ; аналогично в неэкспонированной  $R_n = 10/100 = 0,10$ . Тогда избыточный риск смерти по изучаемой причине составит  $0,3 - 0,1 = 0,2$ ; его естественно связать с действием экспозиции фактора риска. Относительный риск для действия фактора  $RR = R_e/R_n = 3,0$ .

Приведенные величины – это кумулятивные смертности за рассматриваемый пятилетний период. По ним нетрудно оценить и интенсивные показатели, исходя из соотношений  $M_e = N_e \cdot (1 - \exp(-h_e T))$  и  $M_n = N_n \cdot (1 - \exp(-h_n T))$ , а также из предположения о постоянстве интенсивных показателей в экспонированной и неэкспонированной группах. Здесь  $M_e, M_n$  – числа «случаев» в экспонированной и неэкспонированной стратах;  $N_e, N_n$  – исходная заселенность страт;  $h_e, h_n$  – hazards – годовые показатели риска. Наличие экспонент в указанных формулах отражает тот факт, что величины  $h_e, h_n$  являются скользящими, то есть связанными с условием дожития до текущего возраста в пределах интервала наблюдения, в то время как кумулятивные показатели  $R_e, R_n$  относятся ко всему периоду наблюдения в целом по сравнению с состоянием субкогорт в начале. Благодаря этому показатели  $h_e, h_n$  по своим математическим свойствам аналогичны непрерывной норме дисконтирования в экономической теории, порождая связь с экспоненциальными соотношениями. Расчет по ним дает  $h_e \approx 71\%$  в год

<sup>1</sup> Эпидемиологический словарь / под ред. Д.М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. – 4-е изд. – 316 с.

<sup>2</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

и  $h_e \approx 21\%$  в год соответственно. Отношение показателей риска (hazard ratio)  $HR = h_e/h_n = 3,38 \neq RR = 3,0$  под действием фактора.

Если просто не обращать внимания на двусмысленность толкования относительного риска и возвратиться к названию статьи, уместно задать вопрос: в чем же проблема оценки показателей в неоднородной когорте? Ведь, судя по данным таблицы, все предельно просто. На самом же деле здесь целый ворох методологических проблем:

1) показатель  $h = h(t)$  на самом деле не число, а функция возраста или времени, то есть процесс, в то время как в таблице оценки приведены к обычным скалярным (числовым) показателям;

2) в таблице указан только один фактор, оказывающий влияние на риск, в то время как в ситуации реальной выборки или когорты почти всегда приходится иметь дело с многофакторным исследованием. Здесь нужна особая технология статистического оценивания, подразумевающая стратификацию неоднородной когорты более чем на две страты с учетом всех интересующих комбинаций факторов риска;

3) как можно видеть, ни интенсивность  $h$ , ни ее кумулятивный аналог  $h \cdot T$  не являются непосредственно наблюдаемыми величинами. Живучести противоположных (устаревших) воззрений способствует известное приближенное свойство величины  $h$ , позволяющее вычислять ее как «отношение числа специфических случаев к числу человеко-лет наблюдения под риском»<sup>1</sup>. Ошибочно считать это приближенное свойство точным определением. В действительности первичной эмпирически наблюдаемой информацией является динамика отсчетов в таблице как в кумулятивной, так и в индивидуальной форме. Это обстоятельство порождает задачу *косвенной оценки* процесса  $h(t)$  или его кумулятивного аналога по наблюдениям процесса накопления отсчетов в каждой однородной страте когорты;

4) отсчеты в однородной страте, являющейся частью случайной выборки, тоже случайны. В оценке же нуждается показатель некой однородной и почти генеральной совокупности. По этой причине показателям может быть дана оценка с некоторой относительной неопределенностью, которая будет тем больше, чем меньше число случаев в изучаемой когорте/страте. Например, интервальные оценки кумулятивных рисков для рассмотренных экспонированной и неэкспонированной страт (на уровне 95%-ной доверительной вероятности) составляют  $R_e = 0,219...0,396$  и  $R_n = 0,056...0,175$ , причем видно, что для неэкспонированной группы ширина интервала неопределенности превышает центральную оценку. Это обстоятельство практически запрещает нам работать с малочисленными стратами, число «случаев» в которых менее 4, так как расширенная относительная неопределенность риска заведомо

будет превышать 100 %. Менее чем по четырем точкам вообще невозможно надежно идентифицировать процесс, несмотря на то, что статистически значимые различия страт могут наблюдаться и при меньшем числе случаев [6]. Таким образом, требуется создание такого алгоритма оценивания, который сохранял бы преимущества стратификации пространства факторов вместе с возможностью идентификации *оптимальной модельной зависимости* показателей риска, учитывающей взаимосвязь со всеми факторами риска для всей совокупности страт одновременно.

Таким образом, актуальной и естественной является задача построения алгоритма оценки интенсивных и кумулятивных показателей специфического риска в неоднородной когорте на основе данных регистра о ее длительном наблюдении.

#### Описание метода оценки и его прототипа.

Отметим, что интерес к проблеме неоднородности реальных наблюдений существует давно как в случае когортных выборок, так и в случае популяционных исследований медико-демографических проблем [7]. Установлено множество различных причин неоднородности, наблюдаемых при жизни представителей выборки или устанавливаемых посмертно, включая ненаблюдаемые скрытые факторы [8].

Не претендуя на всеобщий охват, в дальнейшем сосредоточим свое внимание на изучении влияния только заранее известных факторов риска, полагая латентные переменные состояния отсутствующими. Здесь остается полагаться только на интуицию врача-исследователя при ведении регистра и первичном сборе эпидемиологической информации. Это позволяет еще до начала математического анализа данных выполнить группирование индивидуумов по стратам с возможностью постоянной привязки к своей заранее определенной страте в течение всего периода наблюдения. ИмPLICITно предполагается, что все индивидуумы в ней имеют одинаковые шансы заболеть или умереть от любой исследуемой причины, закодированной в сборниках МКБ-9 или МКБ-10. Особенно просто это сделать в отношении факторов риска, которые можно описать в виде бинарных признаков, например пола или принадлежности к группе курящих или некурящих. Бинарным признаком может быть даже интерферирующее заболевание в анамнезе периода наблюдения. Такие факторы можно считать почти неизменными на протяжении довольно длительного времени. Некоторые количественные факторы воздействия на здоровье также могут оказаться пригодными для выбранной схемы стратификации, если характер интенсивности воздействия одинаков для всех членов когорты. Это очевидно для случаев острого однократного воздействия, либо хронического равномерного воздействия с постоянной индивидуальной интенсивностью. Тогда возможно введение такого (суррогатного) кумулятивного фактора, как доза,

накопленная на конец периода наблюдения. В этом случае представляется вполне естественным анализ условной зависимости в паре «кумулятивный риск – кумулятивная доза».

Описанный подход в эпидемиологии имеет свой функциональный прототип – модуль AMFIT пакета программ Epicure<sup>3</sup>. Этот программный продукт успешно зарекомендовал себя в эпидемиологических исследованиях во всем мире [9, 10]. В частности, в области радиационно-эпидемиологических исследований он провозглашен стандартом программного обеспечения: «... Epicure is the de-facto standard for modeling radiation health effects ...» [11]. На основании результатов, полученных с помощью AMFIT (алгоритм пуассоновской регрессии), базируются практически все национальные нормы радиационной безопасности в странах, имеющих радиационно опасные производства, включая Россию<sup>4</sup>. При этом считается установленным, что эквивалентная доза радиационного воздействия – общепризнанный фактор риска отдаленных радиационно-онкологических последствий.

Подход, предлагаемый в данной работе, несколько отличается от AMFIT, несмотря на то что имеет общую цель. Таких отличий три:

а) если придерживаться строго вероятностного метода, то описание наблюдений и построение функционала их совокупной оценки нельзя обеспечить применением пуассоновского распределения для отсчетов «случаев» в стратах, поскольку пуассоновская статистика пригодна только для описания редких событий в неограниченной выборке. Реальные когорты рано или поздно перестают быть таковыми по мере вымирания даже приближенно. Необходимо более корректное описание отклонений от основного тренда (процесса) на базе биномиальной статистики, пригодной для конечных выборок и не связанной с условием редкости событий;

б) во главу угла в алгоритме AMFIT положены оценки интенсивности специфических событий в ущерб оценке связанных с ними кумулятивных показателей. Между тем интенсивность не является непосредственно наблюдаемой дескриптивной характеристикой, однако вместо нее успешно может быть применен кумулятивный показатель Каплана – Майера, напрямую связанный с индивидуальными отсчетами «случаев» и случайными отклонениями биномиальной природы. Применение такого показателя позволило бы повысить устойчивость оценок одновременно с сохранением возможности вычисления интенсивности событий;

в) в основе алгоритма AMFIT лежит метод максимального правдоподобия в формулировке Рональда Фишера, который, строго говоря, не является вероятностным, а имеет сугубо эвристическую ос-

нову подобно своему прототипу – методу максимального правдоподобия Карла Гаусса [12].

Хотя любой алгоритм статистической обработки дает смещенные оценки, есть основания надеяться на заметное улучшение измерительной точности за счет исправления недостатков уже неплохо зарекомендовавшего себя алгоритма AMFIT, если использовать последний в качестве прототипа.

**Взаимосвязь интенсивных и кумулятивных условных статистических показателей в эпидемиологии отдаленных последствий.** Стремление к получению объективных оценок эпидемиологических показателей требует применения несколько более углубленного математического аппарата, чем тот, который был продемонстрирован при обработке данных, приведенных в таблице. Эта математика, однако, никого не должна вводить в заблуждение относительно намерений перейти в область аналитической эпидемиологии. Демонстрируемая методика по-прежнему соответствует обычной дескриптивной статистике, не связанной с природой причинно-следственных связей при описании состояния здоровья, если речь идет о событиях в условно однородной страте в составе неоднородной когорты. Дескриптивный подход подразумевает очевидный формализм: в тех случаях, когда потоки событий со специфической причиной смерти или заболевания в однородной группе можно описать простой марковской схемой с тремя состояниями и наличием двух конкурирующих причин выбывания из-под наблюдения, скорость изменения заселенности компартмента, отвечающего за исходное состояние, пропорциональна численности лиц, его заселяющих (рис. 1, формула (1)). Независимо от того, насколько близка такая модель к действительности, коэффициент пропорциональности между скоростью выбывания и численностью лиц в основном состоянии всегда может быть вычислен и представлен в виде суммы двух интенсивностей событий – изучаемой и конкурирующей.

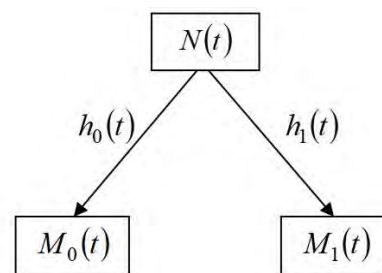


Рис. 1. Марковская структурная схема выбытия из-под наблюдения для двух конкурирующих причин смерти. Указаны компартмент исходного состояния и компартменты для двух разновидностей регистрируемых причин смерти

<sup>3</sup> EPICURE User's Guide / D. Preston, J. Lubin, D. Pierce, M. McConney. – Seattle: Hirosoft, 1988–1993. – 334 p.

<sup>4</sup> СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 100 с.



Схема рис. 1 может быть приближенно описана системой обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &\approx -(h_0(t) + h_1(t)) \cdot N, \\ \frac{dM_1}{dt} &\approx h_1(t) \cdot N,\end{aligned}\quad (1)$$

где  $t$  – время (возраст);  $h_0(t), h_1(t)$  – интенсивности событий конкурирующей и изучаемой причин смерти;  $N(t)$  – заселенность исходного состояния;  $M_1(t)$  – кумулятивное (накопленное) число случаев смерти по изучаемой причине. Приближенность системы уравнений (1) связана с тем, что не существует производных от дискретнозначных функций, подверженных к тому же случайным флуктуациям. Однако это не мешает перейти к ожидаемым условным долям, исчисляемым от исходной численности однородной подгруппы в некоторой точке начала наблюдения  $t_0$ , а значит, к условным вероятностям или показателям распространенности в страте. Тогда соотношения станут непрерывными и точными (2):

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -(h_0(t) + h_1(t)) \cdot S, \\ \frac{dR}{dt} &= h_1(t) \cdot S,\end{aligned}\quad (2)$$

если условно принять в точке начала наблюдения  $S(t_0)=1$ . В силу линейности, система (2) имеет простое аналитическое решение:

$$S(t) = S(t|t_0) = S(t_0) \cdot P_0(t|t_0) \cdot P_1(t|t_0), \quad (3)$$

$$\Delta R(t|t_0) = \int_{t_0}^t h_1(\tau) \cdot S(\tau) d\tau, \quad (4)$$

где  $P_0(t|t_0) = \exp(-H_0(t|t_0))$ ;  $P_1(t|t_0) = \exp(-H_1(t|t_0))$ ;  $H(t|t_0) = \int_{t_0}^t h(\tau) d\tau$ ;  $\Delta R$  – прирост риска смерти от изучаемой причины за период  $[t_0, t]$ . По смыслу решений (3), (4) и по опыту широкого круга эпидемиологов [13–23] в этих выражениях помимо интенсивности изучаемых специфических событий  $h_1(t)$  можно узнать точную функцию дожития  $S(t|t_0)$ , добавочный условный пожизненный риск смерти от изучаемой причины  $\Delta R(t|t_0)$ , кумулятивную вероятность не умереть от изучаемой причины при условии дожития до возраста  $t_0$  и условного отсутствия конкурирующих причин смерти –  $P_1(t|t_0)$ , а кроме того, аналог показателя Нельсона – Аалена  $H_1(t|t_0)$ , известного также как кумулятив-

ная интенсивность специфической смертности при условии отсутствия иных причин смерти (cumulative hazard) [19, 20]. Может показаться, что связанные друг с другом показатели  $P_1(t|t_0)$  и  $H_1(t|t_0)$  не наблюдаемы. Однако это не так. В эпидемиологических приложениях теории мартингалов [19] установлено, что показателю  $P_1(t|t_0)$  соответствует условная, но вполне измеримая функция дожития Каплана – Майера [22], а величине  $H_1(t|t_0)$  – измеримый и уже упоминавшийся мартингальный показатель Нельсона – Аалена. Напомним, что величина  $H_1(t|t_0)$ , по сути являющаяся площадью под кривой процесса  $h_1(t)$ , успешно и эффективно более двух десятилетий контролируется в рамках онкологического мониторинга [4] в Российской Федерации. Этот показатель удобен не только для измерений в когорте, но и в популяции.

Таким образом, в рамках простой динамической схемы, приведенной на рис. 1, оказываются связанными шесть дескриптивных эпидемиологических показателей – четыре кумулятивных и два интенсивных. Важно отметить, что величина показателей, являющихся относительными, привязана к разной базе. Например, условный пожизненный риск исчисляется по отношению к точке начала наблюдения, а интенсивные показатели и их кумулятивные характеристики  $P_1(t|t_0)$  и  $H_1(t|t_0)$  являются скользящими, т.е. исчисляемыми относительно достигнутой доли выживших, поскольку связаны с условием дожития до момента наблюдения. Кроме того, истинная функция дожития оказывается сильнее связанной с конкурирующими причинами смерти и неконтролируемой историей страты до начала наблюдения, по сравнению с показателями, отвечающими за изучаемую причину смерти. По этой причине показатели  $H_1(t|t_0)$  и  $P_1(t|t_0)$  представляют самостоятельный интерес. В силу связи  $P_1(t|t_0) = \exp(-H_1(t|t_0))$  показатель  $P_1(t|t_0)$  можно трактовать как некий условный аналог «функции дожития», своеобразие которого состоит в том, что его предельное значение при  $t \rightarrow \infty$  может не достигать нуля, в отличие от истинной функции дожития. Такое поведение возможно, если изучаемая причина смертности не является ведущей, в отличие от совокупности конкурирующих причин смерти. Оно будет наблюдаться также и в тех случаях, когда фатальный потенциал изучаемой причины смерти конечен в силу конечности доли лиц, потенциально подверженных развитию изучаемого заболевания. Эти свойства позволяют интерпретировать показатели  $1 - \exp(-H_1(t|t_0))$  и  $H_1(t|t_0)$  подобно величине специфического риска и численно почти отождествлять их, если только предельное значение показателя Нельсона – Аалена не превышает примерно

$\sim 0,1$ . Этому условию практически всегда удовлетворяет популяционная кумулятивная смертность, связанная с конкретной локализацией онкологического заболевания [4]. Однако, например, смертность от всех болезней системы кровообращения в популяции обычно перекрывает это ограничение, и тогда  $H_1(t|t_0)$  не является оценкой риска. Сравнительно больших значений  $H_1(t|t_0)$  может достигать также среди контингента специализированных клиник или отделений в силу специфики отбора их пациентов. Например, в работе [24] приводятся оценки группового риска смерти от рака предстательной железы до  $1 - P_1 \approx 24\%$ , что соответствует предельному значению  $H_1 \approx 0,27$  за период более 3000 суток. Для сравнения, кумулятивный риск развития рака предстательной железы в популяции мужчин РФ за 75 лет жизни не превышает  $5,7\%$  [4]. За показателем риска  $1 - \exp(-H_1(t|t_0))$  в радиационной эпидемиологии закрепились аббревиатура RADS [15, 16].

**Принципы конструирования и параметризации модели. Байесовское интервальное статистическое оценивание.** Как было показано, оценка кумулятивных показателей для отдельных страт не представляет больших технических трудностей, однако любая подробная стратификация наблюдений в пространстве факторов приводит к уменьшению числа «случаев» в каждой страте и, соответственно, к росту неопределенности оценки рисков. Поднять точность оценок и одновременно сохранить подробность описания можно только путем применения единой аппроксимирующей математической модели для всех страт одновременно. Тем самым в расчетах будут участвовать все наблюдаемые «случаи», что при соответствующей оптимизации позволит добиться большей устойчивости оценок риска. В этом состоит роль единой модели для всех страт. Она должна быть динамической, то есть пригодной для всех наблюдений, разнесенных по времени (возрасту). Строго говоря, модель должна соответствовать природе связи факторов с показателями риска, однако обычно это и является предметом исследования, то есть до завершения анализа такой модели обычно нет. В этом случае можно опереться на ожидаемое подобие динамики реализации риска во времени для различных страт  $h = h(t|z, \beta, Data)$ , взяв за основу уже изученное поведение показателей в некоторой группе сравнения. Здесь  $z$  – вектор факторов риска;  $\beta$  – соответствующий вектор подгоночных параметров модели. При изучении онкологических эффектов разумно использовать популяционные показатели [4] и на основе метода возмущений ввести в описание связь с факторами риска и соответствующую параметризацию. Например, можно использовать тот

факт, что большинство интенсивных показателей риска смерти от аналогичных онкозаболеваний в возрастной динамике имеет вид унимодальных функций, характеризующихся приблизительно степенным ростом в диапазоне возрастов до 60–65 лет и резким спадом в возрасте старше 75 лет.

Если непрерывная модель  $h(t|z, \beta, Data)$  в некотором смысле адекватна изучаемому множеству дискретных эмпирических отсчетов  $Data$ , это будет означать попытку двойственного описания одних и тех же событий либо через отсчеты непосредственно, либо в пространстве параметров  $\beta$ . Естественному рассеянию в пространстве наблюдений будет соответствовать некоторое непрерывное условное распределение в пространстве параметров. Оно будет прямо представлять интерес для интервального оценивания множества подходящих параметрических гипотез, если процедуре оценки придать вероятностную форму.

Подходящим инструментом для этого является теорема Байеса, позволяющая связать два упомянутых типа условных распределений:

$$\psi(\beta|Data) = \frac{L(Data|\beta) \cdot \text{prior}(\beta)}{\int L(Data|\beta) \cdot \text{prior}(\beta) d\beta} \quad (5)$$

$$\text{или } \psi(\beta|Data) \propto L(Data|\beta) \cdot \text{prior}(\beta). \quad (6)$$

Несмотря на то что байесовский подход считается прямым статистическим конкурентом известному методу максимального правдоподобия, оба подхода органически связаны друг с другом. Здесь  $L(Data|\beta)$  – плотность рассеяния наблюдений для фиксированной параметрической модели;  $\psi(\beta|Data)$  – плотность распределения параметров модели для собранных наблюдений;  $\text{prior}(\beta)$  – априорное распределение параметров предположительно адекватной модели hazard. По смыслу условных распределений  $\psi$  – правдоподобие Байеса;  $L$  – правдоподобие Фишера, а ожидаемая область наиболее вероятных параметров лежит вблизи точки максимального правдоподобия функции  $L$ , по крайней мере в тех исследованиях, результат которых до анализа опытных данных неизвестен. В данном случае соотношения (5), (6) вполне строгие, если бы не неизвестность априорного распределения  $\text{prior}(\beta)$ , благодаря которому справедливо мнение<sup>5</sup> о том, что понятие параметрически зависимо́го правдоподобия не тождественно понятию условной плотности вероятности [25]. Однако в защиту байесовского подхода отметим, что всякое новое и в особенности однократное исследование

<sup>5</sup> Справочник по прикладной статистике / ред. Э. Ллойд, У. Ледерман. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 510 с.

характеризуется почти полным отсутствием до-  
опытного знания, благодаря которому функция  
 $prior(\beta)$  заведомо характеризуется существенно  
большей шириной по сравнению с  $L(Data|\beta)$  как  
функцией параметров  $\beta$  в некоторой значимой об-  
ласти. Поэтому не будет большой ошибкой при-  
нять предположение о каком-либо неинформатив-  
ном априорном распределении или даже о предполо-  
жении  $prior(\beta) \propto 1$  в значимой области. Тогда  
формально  $\psi(\beta|Data) \approx L(Data|\beta)$ , чем фактиче-  
ски и пользовался Рональд Фишер, что не мешало  
ему в публикациях одновременно полностью от-  
вергать байесовский подход [25]. Близость понятий  
байесовского и фишеровского правдоподобий оп-  
равдывает рассмотрение постоянных параметров  
функции правдоподобия  $L(Data|\beta)$  в качестве  
подгоночных переменных модели. То, что считается  
постоянным вектором в фриквентистской/частот-  
нической концепции Фишера и Пирсона, при более  
строгом рассмотрении является непрерывной слу-  
чайной переменной по Лапласу / Байесу.

Отметим главное: правдоподобие для совокуп-  
ности страт в силу их независимости просто равно  
произведению правдоподобий для каждой однород-  
ной страты. Поэтому построим правдоподобие для  
отдельной однородной страты. Для этого в ее преде-  
лах введем свою сетку моментов времени  $t_i$ , каждый  
узел которой привязан к одному из специфических  
событий на числовой оси возраста. Точка  $t_0$  соответ-  
ствует началу наблюдения. Очень редко в одном  
узле может происходить до 2–3 таких событий од-  
новременно, поэтому каждый полуоткрытый интер-  
вал  $(t_{i-1}, t_i]$  между двумя соседними узлами будет  
связан со своим количеством накопленных специ-  
фических случаев  $m_i$ . Обычно  $m_i = 1$ . Общее коли-  
чество накопленных случаев к рассматриваемому  
моменту времени  $t_i$  составит  $M_i = \sum_{j=1}^i m_j$ .

Совместное правдоподобие наблюдения всей  
последовательности специфических событий в  $j$ -й  
страте с вектором факторов  $z_j$ , как цепи последова-  
тельных переходов, составит

$$L_j = L(M_{i_{\max}}, M_{i_{\max}-1}, \dots, M_1 | z_j, \beta) = \\ = 1 \cdot \prod_{i=1}^{i_{\max}} p(M_i | M_{i-1}), \quad (7)$$

где

$$p(M_i | M_{i-1}) = \\ = \frac{N_{i-1}!}{m_i! (N_{i-1} - m_i)!} (\pi_i)^{N_{i-1} - m_i} (1 - \pi_i)^{m_i}. \quad (8)$$

Здесь также введены обозначения  $\pi_i = \exp(-H_i)$   
и  $H_i = H(t_i | t_{i-1}, z, \beta)$ , где приращения кумулятив-

ной интенсивности риска являются интегралами  
модельной функции интенсивности

$$H_i = H_i(t_i | t_{i-1}, z, \beta) = \int_{t_{i-1}}^{t_i} h(\tau | z, \beta) d\tau. \quad (9)$$

По своей конструкции правдоподобие (7), (8)  
имеет дифференциальную форму, как и традицион-  
ное правдоподобие Фишера для независимых собы-  
тий, однако это не совсем так. Анализируя частные  
правдоподобия  $L_i \sim \pi_i^{N_{i-1} - m_i} (1 - \pi_i)^{m_i}$ , нетрудно заме-  
тить, что они достигают максимального значения  
при  $\pi_i^{opt} = (N_{i-1} - m_i) / N_{i-1}$ , то есть локально удовле-  
творяют процедуре Каплана – Майера [22] на каж-  
дом  $i$ -м шаге по времени для однородной страты.  
Таким образом, максимизация функционала (7), (8)  
потенциально может привести к интерполяции ку-  
мулятивного показателя, если рассматривать оценки  
 $\hat{\pi}_i = \pi_i^{opt}$  в качестве параметров интерполирующей  
модели. Разумеется, это же свойство приближенно  
сохранится и при меньшем числе параметров в со-  
ставе рассматриваемого вектора  $\beta$ , но с добавлением  
фильтрующего свойства правдоподобия как функ-  
ционала оценки. Таким образом, сконструированное  
правдоподобие способно одновременно обеспечить  
и дифференциальную, и кумулятивную аппрокси-  
мацию (регрессию) одновременно. Оценка интен-  
сивных показателей аналогична разностному числен-  
ному дифференцированию меняющейся зашумленной  
функции. Дифференцирование эмпирических дан-  
ных – плохо обусловленная (некорректная) численная  
операция. Напротив, производные от сглаженной ку-  
мулятивной функции будут более устойчивыми.

Технически удобнее вместо резко изменяющей-  
ся функции правдоподобия  $L(Data|\beta)$  или плотно-  
сти  $\psi(\beta|Data)$  оперировать их удвоенным нату-  
ральным логарифмом, смещенным относительно точ-  
ки предельного насыщения (интерполяции). Тогда  
для одной страты вместо поисков вблизи максимума  
выражения (7) следует анализировать функцию

$$\Omega(\beta|Data) = 2 \cdot \sum_i \left[ \begin{aligned} & (N_{i-1} - m_i) \ln \left( \frac{N_{i-1} - m_i}{N_{i-1} \pi_i(\beta)} \right) + \\ & + m_i \ln \left( \frac{m_i}{N_{i-1} (1 - \pi_i(\beta))} \right) \end{aligned} \right] \quad (10)$$

вблизи ее минимума. Вклады (10) следует просум-  
мировать для всей совокупности непустых страт.  
Окончательно в этом случае можно говорить о дос-  
тигнутой девиации (функционале оценки)

$$\Omega_{\Sigma}(\beta) = \sum_j \Omega_j(\beta|Data); \quad \Omega_j(\beta|Data) \geq 0. \quad (11)$$

Согласно известным представлениям [26, 27], свойственным фишеровскому подходу, по величине отклонения  $\Omega_{\Sigma}(\beta)$  от нуля можно судить о качестве и статистической значимости выполненной аппроксимации, а по разности достигнутых оптимальных значений – следует производить селекцию моделей. Если параметрическая зависимость девиации (11) близка к квадратичной по малым отклонениям от центра (т.е.  $\psi(\beta | Data)$  – почти нормальное многомерное распределение), случайное рассеяние  $\Omega_{\Sigma}(\beta)$  вблизи минимума близко к распределению «хи-квадрат» с числом степеней свободы, равным разности между количеством группированных слагаемых в составе (11) и размерностью вектора  $\beta$ .

С учетом того, что на практике параметрическая зависимость правдоподобий  $L(Data | \beta)$  и  $\psi(\beta | Data)$  может оказаться весьма далекой от многомерного нормального распределения, более продуктивным будет завершение алгоритма оценки в логике последовательного продолжения байесовского подхода. Это означает переход к интервальному оцениванию, основанному на многомерных совместных распределениях (5), (6). Однако вместе с достаточной строгостью байесовский подход отличается высокой трудоемкостью и склонностью к накоплению вычислительных погрешностей, связанных с прямым подсчетом многомерных интегралов с участием плотности  $\psi(\beta | Data)$  в пространстве параметров  $\beta$ . По этой причине более реалистичным на практике является метод статистических испытаний (метод Монте-Карло), позволяющий по большому множеству точечных псевдонаблюдений (~1 млн или более), подчиняющихся распределению  $\psi(\beta | Data)$ , производить осреднение интересующих исследователя функций или параметров вместе с оценкой их маржинальных статистических характеристик. Алгоритм тоже трудоемкий, но, несмотря на это, – наиболее реалистичский. Теоретическая основа для одного из способов его практической реализации – алгоритма Гиббса – хорошо известна [28]. При этом оценки центра распределения по методу максимального правдоподобия в случае уни-modalной плотности  $\psi(\beta | Data)$  могут служить хорошим начальным приближением для построения стохастической последовательности псевдонаблюдений.

**Результаты оценки показателей риска в неоднородной когорте с заранее известными свойствами.** Рассмотрим искусственно созданный эпидемиологический регистр, описывающий некую «эталонную» когорту, события в которой не имеют случайной составляющей и точно подчиняются заранее известной модели. Выбор имитационных данных вместо реальных в данном случае является

предпочтительным, поскольку не существует ни одного реального регистра, результат исследования рисков для которого заведомо совпадал бы с точными и заранее известными показателями. Поскольку в искусственной когорте будет происходить только детерминированная имитация стохастического поведения ее участников, следует ожидать возможности численного достижения нулевой или почти нулевой девиации (11). Иными словами, предстоит практически ответить на вопрос, обладает ли изучаемый алгоритм оценки асимптотической сходимостью. Этот вопрос можно адресовать не только к рассматриваемому алгоритму, но и к его прототипу – алгоритму AMFIT пакета программ Erisure, несмотря на то что ранее эта проверка не проводилась никогда.

В качестве примера рассмотрим радиационно-эпидемиологическое исследование. В основу положим следующие характеристики. Создадим имитационную выборку из четко ограниченных однородных страт, различающихся по дозе гамма-облучения (от нуля до 2 Зв), полу и достигнутому возрасту. Будем считать, что кумулятивная доза радиации – фактор риска, причем вся она была получена в режиме острого однократного равномерного облучения легких в возрасте 19 лет. Основными причинами изменения показателей онкологической смертности будем считать: а) условно линейный рост кумулятивного показателя интенсивности риска смерти от рака легких с ростом дозы, известной и ограниченной по величине; б) некоторое сокращение продолжительности жизни для всех облученных членов когорты; в) пол в качестве одного из факторов неоднородности, вызывающего как несовпадение фоновых показателей риска у мужчин и женщин, так и различия в радиочувствительности. Такие причинно-следственные связи хорошо известны по серии исследований реальной когорты лиц, подвергшихся атомной бомбардировке в Хиросиме и Нагасаки [29, 30]. Фрагмент диаграммы (мужчины) с грубыми оценками годовых показателей риска по типовой схеме трехфакторной «эталонной когорты» (пол, доза, возраст), представлен на рис. 2. Всего в базе данных имелось 25 тысяч индивидуальных записей (15 тысяч мужчин; 10 тысяч женщин). Общее количество случаев смерти от специфического рака при условии полного вымирания когорты – 1118 (995 случаев среди мужчин; 123 случая среди женщин). Общая продолжительность наблюдения когорты 1 031 414 человеко-лет. При условии группирования по 14 возрастным интервалам, двум половым признакам и пяти уровням доз можно получить  $14 \cdot 2 \cdot 5 = 140$  однородных страт. Оказалось, что из них только 91 страта содержала ненулевое количество случаев специфического рака. Непустые страты соответствовали 754 106 человеко-годам наблюдения.

Представляется очевидным тот факт, что при отсутствии случайных колебаний выборочных пока-

зателей в «эталонной когорте» дозовый и возрастной тренды на рис. 2 видны невооруженным глазом. Одновременно количественные закономерности для фоновых показателей риска полностью соответствуют популяционным [4]. Исследователь риска обязан «видеть» всю заданную детализацию. Что же будут давать предлагаемый алгоритм и его ближайший прототип?

Оказывается, предлагаемый метод оценки процессов изменения кумулятивных и интенсивных показателей неплохо справляется с поставленной задачей, что можно видеть на рис. 3 и 4 как для субкогорты женщин, так и для субкогорты мужчин в рамках единой параметрической модели ( $\beta \in R^8$ ).

Вычисленная минимальная девиация  $\Omega_{\min}$  для найденного экстремального решения составила в данном случае всего 0,40 единицы при существенном увеличении составляющих «наблюдений» по Каплану – Майеру и росте числа степеней свободы по сравнению с ситуацией традиционной предварительной группировки с применением 5-летних возрастных интервалов (см. рис. 2). В расчете на один случай из 1118 это приблизительно соответствует визуально наблюдаемому среднеквадратическому относительному отклонению оцененных показателей hazard около  $\sqrt{0,40/1118} = 0,019 = 1,9\%$ . Остаточное отклонение  $\Omega_{\min}$  не достигло точного нуля, что

указывает на неустранимую роль дискретной природы записей в базе данных выборки в сравнении с непрерывной природой показателей в истинной генеральной совокупности. Однако вряд ли девиацию можно снизить еще больше. Оценка коэффициента дозового тренда избыточного кумулятивного пожизненного показателя интенсивности накопления риска и его неопределенности по информационной матрице Фишера составила  $0,49 \text{ Гр}^{-1}$  (95% ДИ: 0,24 ... 0,99)

для мужчин и  $0,68 \text{ Гр}^{-1}$  (95% ДИ: 0,33 ... 1,35) для женщин. Следует обратить внимание на существенную неопределенность, наблюдающуюся, несмотря на чрезвычайно малую величину достигнутой девиации. Это обстоятельство связано с преимущественной зависимостью размеров области неопределенности от кривизны функции (11) вблизи экстремума, а не от достигнутого ею минимального значения, поскольку оценка доверительных интервалов выполняется так, будто бы отсчеты в «эталонной когорте» все же подвержены случайным флуктуациям в той же мере, как если бы они были реальными. Этим биномиальная регрессия отличается от регрессии по методу наименьших квадратов.

В отличие от полученного результата, метод AMFIT в рамках своей типовой группы моделей [9, 10, 31–33] продемонстрировал значительное систематическое смещение годовых показателей риска в области старших возрастов (рис. 5; субкогорта

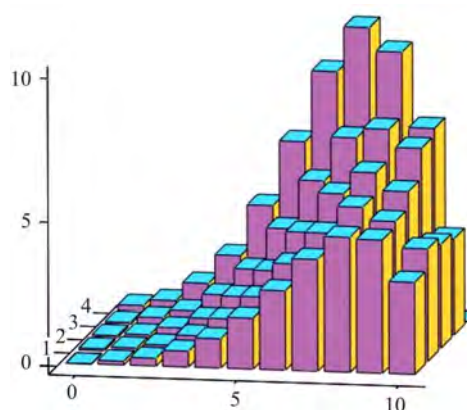


Рис. 2. Трехмерная диаграмма «возраст – доза – показатель» для мужской части «эталонной» когорты. По горизонтали отложены номера возрастных страт (14 шт.) и дозовых страт (5 шт.). По вертикали – грубые оценки показателя специфической смертности в пределах страты (% в год)

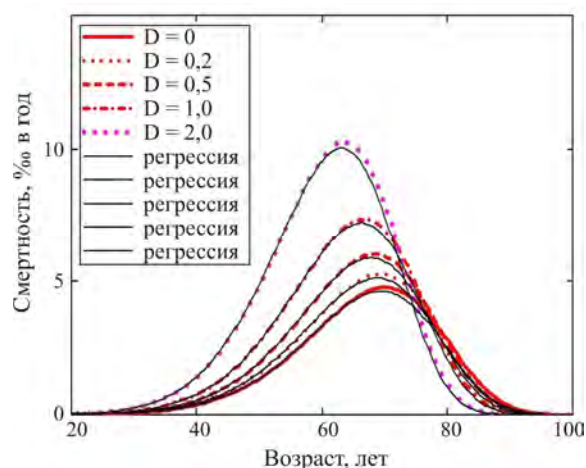


Рис. 3. Заданные и оцененные по алгоритму биномиальной регрессии динамические зависимости показателя специфической смертности среди мужчин «эталонной когорты»

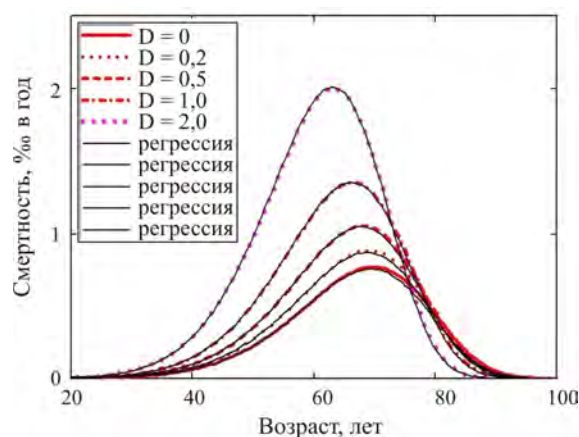


Рис. 4. Заданные и оцененные по алгоритму биномиальной регрессии динамические зависимости показателя специфической смертности среди женщин «эталонной когорты»



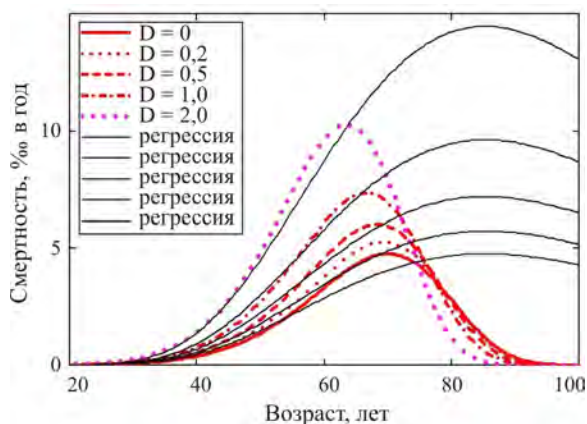


Рис. 5. Результат AMFIT-оценки дозовых и возрастных трендов показателя специфического риска в сравнении с истинным его поведением для мужской субкогорты. На рисунке видно, что типовая модель [9, 10, 31–33] поведения фонового и исследуемого рисков является источником систематического смещения всех оценок

мужчин). Неплохо аппроксимируются только восходящие участки кривых. Также модели алгоритма оказались неспособными «разглядеть» в когорте возможности взаимопересечения группы кривых hazard, связанной с некоторым сокращением продолжительности жизни облученных.

Наблюдаемая минимальная девиация (формула (11)) для найденного экстремального решения составила 24,3 единицы при числе степеней свободы 85 (число страт за вычетом числа параметров). При таком числе степеней свободы 90%-ная область ожидаемого случайного попадания минимальной девиации, казалось бы [26], распределенной по «закону хи-квадрат», должна составлять 64,7...107,5. Таким образом, наблюдаемое значение 24,3 статистически значимо меньше типичного случайного. Наблюдаемый оверфиттинг практически однозначно указывает на искусственность «эталонной когорты». Однако вызывает удивление заметное отклонение  $\Omega_{\min}$  от нуля, очевидно связанное с абсурдным систематическим смещением  $h(t|D, sex, \beta)$  в области возрастов более 75 лет и даже более 100 лет для всех дозовых воздействий. Фактически достигнутый уровень значимости  $p \sim 10^{-11}$  формально указывает на крайне малую вероятность уклонения модели от данных, что, однако, соответствует реальной картине только в области быстрого роста интенсивности риска (см. рис. 5), но не в широком диапазоне возрастов. Поскольку смещению подверглись все кривые показателей годового риска, то смещенными оказались и дозовые тренды. Например, годовой показатель  $h(t|D, sex, \beta)$  в возрасте 60 лет для мужчин смещался с темпом изменения дозы  $\approx 82\%$  на 1Зв, что почти вдвое превышает показатель дозового тренда для кумулятивной пожизненной величины, определенной предыдущим алгоритмом при тех же условиях. Несоответствие двух ти-

пов относительных трендов и, следовательно, необходимость их различения отмечалась и другими авторами [34]. Таким образом, AMFIT может иметь склонность к переоценке эффектов облучения. В ряде случаев использование годовых показателей может также приводить и к недооценке реального (кумулятивного) риска [31]. Потенциальная основа для этого хорошо видна на рис. 3 и 4.

**Обсуждение преимуществ и недостатков алгоритма оценки рисков в неоднородной когорте.** Отметим главные обстоятельства, отличающие наш рискметрический алгоритм от своих аналогов и, прежде всего, от прототипа – алгоритма AMFIT. В первую очередь, в предложенном алгоритме все отсчеты изучаемых специфических событий рассматриваются в качестве процессов биномиальной природы, а кумулятивные и интенсивные показатели определяются на вероятностной основе, а не в качестве эвристических величин. Это позволяет рассматривать оценку рисков в качестве инструментальной процедуры косвенных измерений непрерывно-распределенных оценок параметров на основе байесовского подхода. В отличие от этого, и алгоритм AMFIT, и другие, реже применяемые алгоритмы [35–38] базируются на точечной оценке всей совокупности событий и идее гладкой аппроксимации получающихся негладких эмпирических распределений в рамках частотно-дискретной статистической парадигмы Пирсона и Фишера.

Отмеченные альтернативные подходы к оценке рисков вместе с математической простотой в сравнении с оценками процессов приобретают очевидные, но игнорируемые недостатки. Например, интенсивный показатель риска в реальности не является ни константой, ни набором констант, как это предписывалось бы пуассоновской статистикой. По этой причине не ясна роль погрешности, связанной со стратификацией неоднородной когорты по возрасту. Слишком малые возрастные интервалы могут приводить к исчезновению случаев в них для когорт малого объема, при которых функционал пуассоновской регрессии может терять экстремальные свойства. Слишком большие интервалы, напротив, будут приводить к необоснованному усреднению интенсивностей накопления риска в пределах интервала. Заранее назначить оптимальную ширину интервалов при стратификации по возрасту в этом случае затруднительно. Аналогичный недостаток пуассоновской регрессии проявляется по мере вымирания когорты, когда число новых специфических случаев устремляется к нулю. На какой границе возрастного распределения следует остановиться? Более адекватен был бы биномиальный закон распределения событий, из которого закон Пуассона вытекает асимптотически как частная статистическая модель редких событий.

Отметим также, что качество аппроксимации  $h(t|D, sex, \beta)$  для описания радиационного воздействия зависит от того, насколько хорошо работает

эта функция в случае отсутствия внешнего воздействия ( $D = 0$ ). Речь идет о той самой группе сравнения, на которой держится любое сравнительное исследование. Часто на этот нюанс исследователи внимания не обращают [32, 33], полагаясь на простые модели степенного роста или модели с насыщением. Формально это означает, что фоновый пожизненный кумулятивный показатель интенсивности может достигать очень больших значений или обращаться в бесконечность, а сам специфический риск гибели от изучаемой причины достигнет единицы. Однако на самом деле таких болезней не существует, и это видно уже на этапе предварительного группирования данных (рис. 2). Учет такой информации в моделях динамики интенсивных показателей риска уже с успехом применялся в байесовских исследованиях на ограниченных выборках с неполным периодом наблюдения и потерями данных, например, по методикам *right censored spell models* [39], *cure rate models* [40], *bounded cumulative hazard models* [41]. Более того, есть основания полагать, что смещение оценок на рис. 5 преимущественно связано именно с неудачной моделью фонового риска, а не только с игнорированием природы процесса и ошибкой в выборе статистического закона. Заметим, что такой показатель, как *p-value*, определяемый в результате применения теста отношения правдоподобий, в многомерном случае не всегда может быть надежным ориентиром при оценке качества аппроксимации.

Все сказанное не означает, что вновь предлагаемый метод оценки рисков является идеальным инструментом исследователя. Напомним, что он базируется на принципе такой стратификации когорты, которая не предусматривает переход членов когорты из страты в страту в период наблюдения. Если бы такой переход происходил, страты нельзя было бы считать независимыми единицами, а значит функционал вероятностной оценки должен строиться на иных основаниях. Уязвимым местом может быть также неполнота покрытия факторного пространства имеющимися наблюдениями, свойственная любой эмпирической выборке. Стандарты CONSORT [42] распространяются на любые выборочные исследования. Если хотя бы одна пара факторов сильно коррелирует, действие одного из факторов может быть замаскировано кажущимся действием другого. По этой причине для обеспечения успешного оценивания процессов либо когорты должны быть достаточно велики и разнообразны, либо исследование связей риска с факторами должно иметь характер контролируемого эксперимента.

Важно отметить, что данная статья не продвигает никакой теории в области аналитической эпидемиологии. В ней предлагается всего лишь инструмент практического анализа в рамках ментальной схемы «доза – время – риск» вместо традиционного ограниченного подхода «доза – риск», навязывающего толкование вреда от внешних воздействий ис-

ключительно в форме простых одномерных зависимостей на плоском двухкоординатном графике. Действительно, упрощающая концепция «доза – риск» способна порождать необъяснимые артефакты в виде ложных трендов. Наглядным примером является толкование радиационно-онкологического тренда, график которого нами заимствован из документа [43].

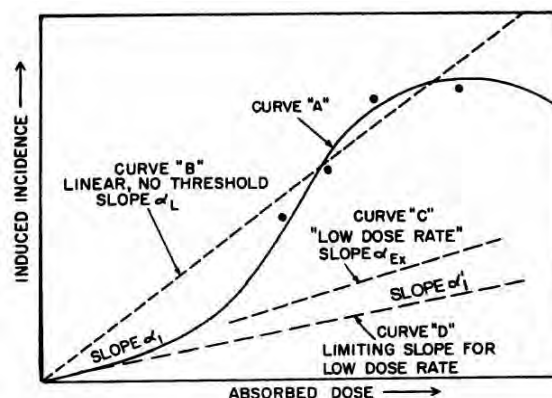


Рис. 6. Схематичное поведение избыточного показателя риска в зависимости от дозы радиационного воздействия по ожиданиям экспертов BEIR VII. Воспроизведено по отчету [43]

На нем со всей очевидностью представлен нелинейный отклик избыточной интенсивности специфических событий с явно немонотонным спадом в области больших доз. Такой тренд невозможно убедительно объяснить ни в рамках широко известной линейной беспороговой модели, ни в рамках обоснованных нелинейных моделей. Однако обратим внимание на то, что, оперируя понятием «интенсивность» вместо понятия «риск», график можно связать только с одной возрастной группой членов когорты. Тогда легко обнаружить, что в диапазоне возрастов от 60 до 65 лет на рис. 3 и 4 дозовый тренд имеет именно такой вид с характерным спадом и даже возможной сменой знака «избыточного» эффекта в еще более старших возрастных группах. При этом кумулятивный показатель риска вместе с ростом кумулятивной дозы только монотонно растет. Здесь же уместно напомнить, что известная линейно-беспороговая модель «доза – эффект» Н.В. Тимофеева-Рессовского и К.Г. Циммера [44, 45] формулировалась именно для пары кумулятивных показателей, одним из которых был аналог показателя Нельсона – Аалена задолго до изобретения последнего. Близкой точки зрения на область применения кумулятивных показателей придерживался также автор широко известной концепции «эффективной дозы» [46].

**Выводы.** Таким образом, анализ динамики наступления специфических событий в неоднородной когорте в сочетании с байесовской методологией оценки рисков имеет определенную перспективу применения, если исследователи об-



ладают детальной информацией о членах когорты в течение достаточно длительного или пожизненного наблюдения и полным исчерпывающим описанием индивидуальных факторов риска. Используемая техника вычислений лежит в рамках общепринятых эпидемиологических способов оценки вреда здоровью, комбинируя применение годовых групповых показателей риска вместе с кумулятивными. Показано, что, занимаясь прогнозированием ущерба от последствий внешнего воздействия на здоровье людей в рамках привычных ментальных схем «доза – эффект», следует отдавать предпочтение сочетанию кумулятивных доз и кумулятивных показателей риска или их дескриптивным аналогам (эффектам).

Вместе с тем нельзя не отметить повышенную трудоемкость использования описываемой параметрической версии байесовских методов. Частично преодолеть этот недостаток можно только путем создания соответствующего программного обеспечения<sup>6</sup>, способного автоматизировать процедуры группирования данных, выбора моделей, поиска экстремальных решений, моделирования статистической неопределенности байесовских оценок.

**Финансирование.** Создание методологии являлось частью исследований, финансируемых Федеральным медико-биологическим агентством (гриф «Последствия-2020»).

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

### Список литературы

1. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, И.В. Май [и др.] / под ред. Г.Г.Онищенко, Н.В.Зайцевой. – М.; Пермь: Издательство Пермского национального исследовательского университета, 2014. – 738 с.
2. Commonwealth of Australia, 2012. Environmental Health Risk Assessment. Guideline for assessing human health risk from environmental hazards: Glossary. – Commonwealth of Australia, 2012. – 244 p.
3. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / под ред. М.Ф. Киселева, Н.К. Шандалы. – М.: ООО ПКФ «Алана», 2009. – 344 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. – 250 с.
5. Ahrens W., Pigeot I. Handbook of epidemiology. – Switzerland: Springer, 2005. – 1617 p. DOI: 10.1007/978-3-540-26577-1
6. Newman J.R. Mathematics of a lady tasting tea by Sir Ronald Fisher // The World of mathematics. – Vol. III, Part VIII. – New-York: Simon and Schuster, 1956. – P. 1514–1521.
7. Vaupel J.W., Manton K.G., Stallard E. The Impact of Heterogeneity in Individual Frailty on the Dynamics of Mortality // Demography. – 1979. – Vol. 16, № 3. – P. 439. DOI: 10.2307/2061224
8. Михальский А.И., Петровский А.М., Яшин А.И. Теория оценивания неоднородных популяций. – М.: Наука, 1989. – 128 с.
9. Technical Report No. 1-86. Life span study report 10. Part 1. Cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-82 / D.L. Preston, H. Kato, K.J. Kopecky, S. Fujita // RERF. – 1987. – № 111. – P. 151–178.
10. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children / D.L. Preston, H. Cullings, A. Suyama, S. Funamoto, N. Nishi, M. Soda, K. Mabuchi, K. Kodama [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2008. – Vol. 100, № 6. – P. 428–436. DOI: 10.1093/jnci/djn045
11. Epicure. The premiere software for risk regression and person-year tabulation [Электронный ресурс] // EPICURE Risk Sciences International. – URL: <https://risksciences.com/epicure/> (дата обращения: 21.04.2021).
12. Гаусс К.Ф. Избранные геодезические сочинения / под ред. Г.В. Багратуни, С.Г. Судакова. – М: ИГЛ, 1957. – Т. 1. – 153 с.
13. Vaeth M., Pearce D. Calculating excess lifetime risk in relative risk models // Environmental Health Perspectives. – 1990. – Vol. 87. – P. 83–94. DOI: 10.1289/ehp.908783
14. Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods / D. Thomas, S. Darby, F. Fagnani, P. Hubert, M. Vaeth, K. Weiss // Health Physics. – 1992. – Vol. 63, № 3. – P. 259–272. DOI: 10.1097/00004032-199209000-00001
15. Lifetime radiation risk of stochastic effects – prospective evaluation for space flight or medicine / A. Ulanowski, J.C. Kaiser, U. Schneider, L. Walsh // Ann. ICRP. – 2020. – Vol. 49, № 1. – P. 200–212. DOI: 10.1177/0146645320956517
16. On prognostic estimates of radiation risk in medicine and radiation protection / A. Ulanowski, J.C. Kaiser, U. Schneider, L. Walsh // Radiat. Environ. Biophys. – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 305–319. DOI: 10.1007/s00411-019-00794-1
17. Esteve J., Benhamou E., Raymond L. Statistical methods in cancer research. Descriptive epidemiology // IARC Scientific Publication. – 1994. – Vol. IV, № 128. – P. 313.
18. What is the lifetime risk of developing cancer?: the effect of adjusting for multiple primaries / P.D. Sasieni, J. Shelton, N. Ormiston-Smith, C.S. Thomson, P.B. Silcocks // Br. J. Cancer. – 2011. – Vol. 105, № 3. – P. 460–465. DOI: 10.1038/bjc.2011.250
19. History of application of martingales in survival analysis / O. Aalen, P.K. Andersen, Ø. Borgan, R.D. Gill, N. Keiding // Electronic Journal of History of Probability and Statistic. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 1–28.

<sup>6</sup> Обеснюк В.Ф. Программа, управляющая многофакторной оценкой групповых рисков здоровью по индивидуальным записям регистра длительных наблюдений / зарегистрировано в БД РосПатента 23.12.2020; свид-во 2020667423.

20. Aalen O., Borgan Ø., Gjessing H. Survival and Event history analysis: A process point of view. – New-York: Springer Science + Business Media B.V., 2008. – P. 539.
21. Actual and actuarial probabilities of competing risks: apples and lemons / G.L. Grunkemeier, R. Jin, M.J.C. Eijkemans, J.J.M. Takkenberg // The Annals of Thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 83, № 5. – P. 1586–1592. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.044
22. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // Journal of the American Statistical Association. – 1958. – Vol. 53, № 282. – P. 457–481. DOI: 10.1007/978-1-4612-4380-9\_25
23. Nelson W. Theory and applications of hazard plotting for censored failure data // Technometrics. – 1972. – Vol. 14, № 4. – P. 945–966. DOI: 10.1080/00401706.2000.10485975
24. Анализ выживаемости по медицинской базе данных больных раком предстательной железы / В.М. Буре, Е.М. Парилина, А.И. Рубша, Л.В. Свиркина // Вестник СПбГУ. Серия 10. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 27–35.
25. Fisher R.A. On the mathematical foundations of theoretical statistics // Phil. Trans. of the Royal Soc. of London. Series A. – 1922. – Vol. 222. – P. 309–368. DOI: 10.1098/rsta.1922.0009
26. Wilks S.S. The large-sample distribution of the likelihood ratio for testing composite hypotheses // The Annals of Mathematical Statistics. – 1938. – Vol. 9, № 1. – P. 60–62. DOI: 10.1214/aoms/1177732360
27. Fan J., Hung H., Wong W. Geometric understanding of likelihood ratio statistics // JASA. – 2000. – Vol. 95, № 451. – P. 836–841.
28. Gelfand A.E., Smith A. Sampling-based approaches to calculating marginal densities // Journal of the American Statistical Association. – 1990. – Vol. 85, № 410. – P. 398–409. DOI: 10.1080/01621459.1990.10476213
29. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 1994 report to General Assembly. – New-York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1994. – 272 p.
30. Effect on ionizing radiation. UNSCEAR 2006. Report to General Assembly. – New-York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2008. – Vol. 1A. – 16 p.
31. Оценка радиогенного риска заболеваемости раком предстательной железы от внешнего  $\gamma$ -излучения в когорте работников ПО «МАЯК», подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению / Л.В. Финашов, И.С. Кузнецова, М.Э. Сокольников, С.Г. Скуковский // Вопросы радиационной безопасности. – 2020. – № 2. – С. 37–48.
32. Риск развития радиационной катаракты у работников атомной промышленности – участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / А.Р. Туков, И.Л. Шафранский, О.Н. Прохорова, М.Н. Зиядинов // Радиация и риск. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 37–46.
33. Lung cancer mortality among nuclear workers of the Mayak facilities in the former Soviet Union / M. Kreishermer, M.E. Sokolnikov, N.A. Koshurnikova, V.F. Khokhryakov, S. A. Romanow, N.S. Shilnikova, P.V. Okatenko, E.A. Nekolla, A.M. Kellerer // Radiat. Environ. Biophys. – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 129–135. DOI: 10.1007/s00411-003-0198-3
34. Zöllner S., Sokolnikov M.E., Eidemüller M. Beyond two-stage models for lung carcinogenesis in the Mayak workers: implications for plutonium risk // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0126238. DOI: 10.1371/journal.pone.0126238
35. Демин В.Ф., Иванов С.И., Новиков С.М. Общая методика оценки риска воздействия на здоровье человека разных источников опасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – Т. 54, № 1. – С. 5–15.
36. Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers / V.K. Ivanov, A.I. Gorsky, V.V. Kashcheev, M.A. Maksimov, K.A. Tumanov // Radiation and Environmental Biophysics. – 2009. – Vol. 48, № 3. DOI: 10.1007/s00411-009-0223-2
37. Оптимизация радиационной защиты: «дозовая матрица» / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, А.П. Панфилов, А.М. Агапов. – М.: Медицина, 2006. – 304 с.
38. Lung cancer risk of Mayak workers: modelling of carcinogenesis and bystander effect / P. Jacob, R. Meckbach, M. Sokolnikov, V.V. Khokhryakov, E. Vasilenko // Radiat. Environ. Biophys. – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 383–394. DOI: 10.1007/s00411-007-0117-0
39. Chen M., Ibrahim J., Sinha D. A new bayesian model for survival data with a surviving fraction // Journal of the American Statistical Association. – 1999. – Vol. 94, № 447. – P. 909–919. DOI: 10.1080/01621459.1999.10474196
40. A unified view on lifetime distributions arising from selection mechanisms / J. Rodrigues, N. Balakrishnan, G. Cordeiro, M. de Castro // Computational Statistics and Data Analysis. – 2011. – Vol. 55, № 12. – P. 3311–3319. DOI: 10.1016/j.csda.2011.06.018
41. Tsodikov A.D., Ibrahim J.G., Yakovlev A.Y. Estimating cure rates from survival data: an alternative to two-component mixture models // Journal of the American Statistical Association. – 2003. – Vol. 98, № 464. – P. 1063–1067. DOI: 10.1198/01622145030000001007
42. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials / D. Moher, S. Hopewell, K.F. Schulz, V. Montori, P.C. Gøtzsche, P.J. Devereaux, D. Elbourne, M.E. Douglas, G. Altman // International Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 28–55. DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.10.001
43. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR VII, phase 2. – Washington D.C.: Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, 2006. – 406 p.
44. Тимофеев-Рессовский Н.В., Циммер К.Г. Теория мишени радиобиологического действия (в изложении) // Биосфера. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 432–450.
45. Zimmer K.G. Ergebnisse und Grenzen der treffertheoretischen Deutung von strahlenbiologischen Dosis-Effekt kurven // Biol. Zent. – 1941. – № 63. – P. 72–107.
46. Jacobi W. The concept of the effective dose – a proposal of the combination of the organ doses // Radiat. And Environm. Biophys. – 1975. – Vol. 12, № 2. – P. 101–109. DOI: 10.1007/BF01328971

Обеснюк В.Ф. Групповые показатели риска здоровью в неоднородной когорте. Косвенная оценка по динамике событий // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 17–32. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.02



## Research article

**GROUP HEALTH RISK PARAMETERS IN A HETEROGENEOUS COHORT.  
INDIRECT ASSESSMENT AS PER EVENTS TAKEN IN DYNAMICS****V.F. Obesnyuk**The Southern Urals Biophysics Institute of the RF Federal Medical and Biological Agency, 19 Ozerskoe drive,  
Ozersk, 456780, Russian Federation

*The present work focuses on describing a procedure for assessing intensive and cumulative parameters of specific risk when observing cohorts under combined exposure to several external or internal factors.*

*The research goal was to reveal how to use well-known heuristic-descriptive parameters accepted in remote consequences epidemiology for analyzing dynamics of countable events in a cohort; analysis should be performed on quite strict statistic-probabilistic grounds based on Bayesian approach to explaining conditional probabilities that such countable events might occur. The work doesn't contain any new or previously unknown epidemiologic concept or parameters; despite that, it is not a simple literature review. It is the suggested procedure itself that is comparatively new as it combines techniques used to process conventional epidemiologic information and a correct metrological approach based on process description.*

*The basic result is providing a reader with understanding that all basic descriptive epidemiologic parameters within cohort description framework turn out to be quantitatively interlinked in case they are considered as conditional group processes. It allows simultaneous inter-consistent assessment of annual risk parameters and Kaplan-Meier (Fleming-Harrington) and Nelson-Aalen cumulative parameters as well as other conditional risk parameters or their analogues. It is shown that when a basic descriptive characteristic of cumulative parameters is chosen as a measure for measurable long-term external exposure, it is only natural to apply such a concept as a dose of this risk factor which is surrogate in its essence. Operability of the procedure was confirmed with an example. The suggested procedure was proven to differ from its prototype that previously allowed achieving only substantially shifted estimates, up to ~100 % even in case an operation mode was normal. Application requires creating specific but quite available PC software.*

**Key words:** risk, parameter, epidemiology, risk factor, competition, indirect estimate, mortality, process, cohort, strata, model.

**References**

1. Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., May I.V. [et al.]. Health risk analysis in the strategy of state social and economical development: monograph. In: G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva eds. Moscow, Perm, Publishing house of the Perm National Research Polytechnic University Publ., 2014, 738 p. (in Russian).
2. Commonwealth of Australia, 2012. Environmental Health Risk Assessment. Guideline for assessing human health risk from environmental hazards: Glossary. Commonwealth of Australia, 2012, 244 p.
3. Publikatsiya 103 Mezhdunarodnoi Komissii po radiatsionnoi zashchite (MKRZ) [Publication No. 103 issued by the International Commission on Radiological Protection (ICRP 103)]. In: M.F. Kiselev, N.K. Shandala eds. Moscow, OOO PKF «Alana» Publ., 2009, 344 p. (in Russian).
4. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. In: A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova eds. Moscow, MNIOI im. P.A. Gertsena Publ., 2019, 250 p. (in Russian).
5. Handbook of epidemiology. In: W. Ahrens, I. Pigeot eds. Switzerland, Springer Publ., 2005, 1617 p. DOI: 10.1007/978-3-540-26577-1
6. Newman J.R. Mathematics of a lady tasting tea by Sir Ronald Fisher. The World of mathematics. Vol. III, Part VIII. New-York, Simon and Schuster Publ., 1956, pp. 1514–1521.
7. Vaupel J.W., Manton K.G., Stallard E. The Impact of Heterogeneity in Individual Frailty on the Dynamics of Mortality. *Demography*, 1979, vol. 16, no. 3, pp. 439. DOI: 10.2307/2061224
8. Mikhal'skii A.I., Petrovskii A.M., Yashin A.I. Teoriya otsenivaniya neodnorodnykh populyatsii [Theory of heterogeneous population estimation]. Moscow, Nauka Publ., 1989, 128 p. (in Russian).
9. Preston D.L., Kato H., Kopecky K.J., Fujita S. Technical Report No. 1-86. Life span study report 10. Part 1. Cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950–1982. *RERF*, 1987, no. 111, pp. 151–178.

© Obesnyuk V.F., 2021

**Valery F. Obesnyuk** – Candidate of Physical-Mathematical Sciences, Associate Professor, Senior researcher (e-mail: v-f-o@subi.su; tel.: +7 (35130) 7-52-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

10. Preston D.L., Cullings H., Suyama A., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K. [et al.]. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008, vol. 100, no. 6, pp. 428–436. DOI: 10.1093/jnci/djn045
11. Epicure. The premiere software for risk regression and person-year tabulation. «EPICURE» *Risk Sciences International*. Available at: <https://risksciences.com/epicure/> (21.04.2021).
12. Gauss K.F. Izbrannye geodezicheskie sochineniya [Selected geodesic works]. In: G.V. Bagratun, S.G. Sudakov eds. Moscow, IGL Publ., 1957, vol. 1, 153 p. (in Russian).
13. Vaeth M., Pearce D. Calculating excess lifetime risk in relative risk models. *Environmental Health Perspectives*, 1990, vol. 87, pp. 83–94. DOI: 10.1289/ehp.908783
14. Thomas D., Darby S., Fagnani F., Hubert P., Vaeth M., Weiss K. Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods. *Health Physics*, 1992, vol. 63, no. 3, pp. 259–272. DOI: 10.1097/00004032-199209000-00001
15. Ulanowski A., Kaiser J.C., Schneider U., Walsh L. Lifetime radiation risk of stochastic effects – prospective evaluation for space flight or medicine. *Ann. ICRP*, 2020, vol. 49, no. 1, pp. 200–212. DOI: 10.1177/0146645320956517
16. Ulanowski A., Kaiser J.C., Schneider U., Walsh L. On prognostic estimates of radiation risk in medicine and radiation protection. *Radiat. Environ. Biophys*, 2019, vol. 58, no. 3, pp. 305–319. DOI: 10.1007/s00411-019-00794-1
17. Esteve J., Benhamou E., Raymond L. Statistical methods in cancer research. Descriptive epidemiology. *IARC Scientific Publication*, 1994, vol. IV, no. 128, pp. 313.
18. Sasieni P.D., Shelton J., Ormiston-Smith N., Thomson C.S., Silcocks P.B. What is the lifetime risk of developing cancer? The effect of adjusting for multiple primaries. *Br. J. Cancer*, 2011, vol. 105, no. 3, pp. 460–465. DOI: 10.1038/bjc.2011.250
19. Aalen O., Andersen P.K., Borgan Ø., Gill R.D., Keiding N. History of application of martingales in survival analysis. *Electronic Journal of History of Probability and Statistics*, 2009, vol. 5, no. 1, pp. 1–28.
20. Aalen O., Borgan Ø., Gjessing H. Survival and Event history analysis: A process point of view. New-York, Springer Science + Business Media B.V. Publ., 2008, pp. 539.
21. Grunkemeier G.L., Jin R., Eijkemans M.J.C., Takkenberg J.J.M. Actual and actuarial probabilities of competing risks: apples and lemons. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2007, vol. 83, no. 5, pp. 1586–1592. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.044
22. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 1958, vol. 53, no. 282, pp. 457–481. DOI: 10.1007/978-1-4612-4380-9\_25
23. Nelson W. Theory and applications of hazard plotting for censored failure data. *Technometrics*, 1972, vol. 14, no. 4, pp. 945–966. DOI: 10.1080/00401706.2000.10485975
24. Bure V.M., Parilina E.M., Rubsha A.I., Svirkina L.V. Survival analysis of medical database of patients with prostate cancer. *Vestnik SPbGU. Seriya 10*, 2014, vol. 10, no. 2, pp. 27–35 (in Russian).
25. Fisher R.A. On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Phil. Trans. of the Royal Soc. of London. Series A*, 1922, vol. 222, pp. 309–368. DOI: 10.1098/rsta.1922.0009
26. Wilks S.S. The large-sample distribution of the likelihood ratio for testing composite hypotheses. *The Annals of Mathematical Statistics*, 1938, vol. 9, no. 1, pp. 60–62. DOI: 10.1214/aoms/1177732360
27. Fan J., Hung H., Wong W. Geometric understanding of likelihood ratio statistics. *JASA*, 2000, vol. 95, no. 451, pp. 836–841.
28. Gelfand A.E., Smith A. Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *Journal of the American Statistical Association*, 1990, vol. 85, no. 410, pp. 398–409. DOI: 10.1080/01621459.1990.10476213
29. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 1994 report to General Assembly. New-York, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Publ., 1994, 272 p.
30. Effect on ionizing radiation. UNSCEAR 2006. Report to General Assembly. New-York, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Publ., 2008, vol. 1A, 16 p.
31. Finashov L.V., Kuznetsova I.S., Sokol'nikov M.E., Skukovskii S.G. Radiation risk of prostate cancer incidence due to external gamma-exposure in the cohort of «Mayak» PA workers occupationally subjected to prolonged radiation exposure. *Voprosy radiatsionnoi bezopasnosti*, 2020, no. 2, pp. 37–48 (in Russian).
32. Tukov A.R., Shafranskii I.L., Prokhorova O.N., Ziyatdinov M.N. The incidence of cataracts and the radiation risk of their occurrence in liquidators of the Chernobyl accident, workers in the nuclear industry. *Radiatsiya i risk*, 2019, vol. 28, no. 1, pp. 37–46 (in Russian).
33. Kreisher M., Sokolnikov M.E., Koshurnikova N.A., Khokhryakov V.F., Romanow S.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V., Nekolla E.A., Kellerer A.M. Lung cancer mortality among nuclear workers of the Mayak facilities in the former Soviet Union. *Radiat. Environ. Biophys*, 2003, vol. 42, no. 2, pp. 129–135. DOI: 10.1007/s00411-003-0198-3
34. Zöllner S., Sokolnikov M.E., Eidemüller M. Beyond two-stage models for lung carcinogenesis in the Mayak workers: implications for plutonium risk. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 5, pp. e0126238. DOI: 10.1371/journal.pone.0126238
35. Demin V.F., Ivanov S.I., Novikov S.M. Common methodology of health risk assessment for impact of different harm sources. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2009, vol. 54, no. 1, pp. 5–15 (in Russian).
36. Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksimov M.A., Tumanov K.A. Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers. *Radiation and Environmental Biophysics*, 2009, vol. 48, no. 3. DOI: 10.1007/s00411-009-0223-2
37. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Panfilov A.P., Agapov A.M. Optimizatsiya radiatsionnoi zashchity: «dozovaya matritsa» [How to optimize radiological protection: «dose matrix»]. Moscow, Meditsina Publ., 2006, 304 p. (in Russian).
38. Jacob P., Meckbach R., Sokolnikov M., Khokhryakov V.V., Vasilenko E. Lung cancer risk of Mayak workers: modeling of carcinogenesis and bystander effect. *Radiat. Environ. Biophys*, 2007, vol. 46, no. 4, pp. 383–394. DOI: 10.1007/s00411-007-0117-0

39. Chen M., Ibrahim J., Sinha D. A new bayesian model for survival data with a surviving fraction. *Journal of the American Statistical Association*, 1999, vol. 94, no. 447, pp. 909–919. DOI: 10.1080/01621459.1999.10474196
40. Rodrigues J., Balakrishnan N., Cordeiro G., de Castro M. A unified view on lifetime distributions arising from selection mechanisms. *Computational Statistics and Data Analysis*, 2011, vol. 55, no. 12, pp. 3311–3319. DOI: 10.1016/j.csda.2011.06.018
41. Tsodikov A.D., Ibrahim J.G., Yakovlev A.Y. Estimating cure rates from survival data: an alternative to two-component mixture models. *Journal of the American Statistical Association*, 2003, vol. 98, no. 464, pp. 1063–1067. DOI: 10.1198/01622145030000001007
42. Moher D., Hopewell S., Schulz K.F., Montori V., Gøtzsche P.C., Devereaux P.J., Elbourne D., Douglas M.E., Altman G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *International Journal of Surgery*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 28–55. DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.10.001
43. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR VII, phase 2. Washington D.C., Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation Publ., 2006, 406 p.
44. Timofeev-Resovskii N.V., Tsimmer K.G. Teoriya misheni radiobiologicheskogo deistviya (v izlozhenii) [Theory of radiological-biological effects targeting (a presentation)]. *Biosfera*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 432–450 (in Russian).
45. Zimmer K.G. Ergebnisse und Grenzen der treffertheoretischen Deutung von strahlenbiologischen Dosis-Effekt kurven. *Biol. Zent.*, 1941, no. 63, pp. 72–107.
46. Jacobi W. The concept of the effective dose – a proposal of the combination of the organ doses. *Radiat. And Environm. Biophys.*, 1975, vol. 12, no. 2, pp. 101–109. DOI: 10.1007/BF01328971

**Funding.** The procedure was created within a research program funded by the Federal Medical Biological Agency («Consequences – 2020»).

*Obesnyuk V.F. Group health risk parameters in a heterogeneous cohort. Indirect assessment as per events taken in dynamics. Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 17–32. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.02.eng*

Получена: 26.05.2021

Принята: 04.06.2021

Опубликована: 30.06.2021



## ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С КАЧЕСТВОМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ (НА ПРИМЕРЕ НЕФТЯНЫХ РАЙОНОВ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН)

**Л.Р. Рахматуллина, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев,  
З.Б. Бактыбаева, Н.Р. Рахматуллин**

Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Россия, 450106,  
г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

---

*Проблема обеспечения населения питьевой водой, соответствующей всем гигиеническим нормативам, приобретает большую значимость на территориях с нефтяными месторождениями.*

*Осуществлена гигиеническая оценка уровней риска здоровью населения, проживающего на территориях нефтедобычи Республики Башкортостан, связанных с употреблением воды централизованных источников водоснабжения.*

*В основу проведенного анализа легли материалы исследований лаборатории «Башкоммунводоканал» и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» за 2016–2018 гг. по Чишминскому и Давлекановскому району. Оценка риска, связанную с качеством питьевой воды, выполняли с учетом требований Р 2.1.10.1920-04. Органолептический риск, связанный с ольфакторно-рефлекторными свойствами воды, проводили согласно методологии, изложенной в МР 2.1.4.0032-11.*

*Суммарный канцерогенный риск для здоровья населения в Чишминском и Давлекановском районе превышает предельно допустимый риск для здоровья населения за счет присутствия в питьевой воде хрома<sup>6+</sup>, ДДТ, линдана и мышьяка. Уровни популяционных канцерогенных рисков для населения составили: для жителей, использующих: водозабор села Алкино-2 – 7, Исаковский водозабор – 69 и Кирзаводской – 76 дополнительных случаев.*

*Полученные результаты оценки неканцерогенного риска на всех территориях указывают на вероятность возникновения заболеваний со стороны гормональной системы ( $HQ = 3,04–4,56$ ), печени ( $HQ = 2,3–3,83$ ) и почек ( $HQ = 1,47–2,45$ ). Наиболее высокие неканцерогенные риски выявлены в Кирзаводском водозаборе Давлекановского района. Обнаружен неприемлемый уровень органолептического риска (более 0,1), связанный с повышенной жесткостью питьевой воды в Чишминском районе.*

*Полученные данные требуют разработки и проведения комплекса мероприятий, направленных на снижение риска здоровью населения.*

**Ключевые слова:** оценка риска здоровью, канцерогенный риск, неканцерогенный риск, органолептический риск, нефтедобывающая промышленность, водоснабжение, федеральный проект «Чистая вода», риск здоровью, промышленные предприятия, здоровье населения, питьевая вода.

---

© Рахматуллина Л.Р., Сулейманов Р.А., Валеев Т.К., Бактыбаева З.Б., Рахматуллин Н.Р., 2021

**Рахматуллина Лилиана Рамилевна** – младший научный сотрудник отдела медицинской экологии (e-mail: lilianarahmatullina@yandex.ru; тел.: 8 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-2733>).

**Сулейманов Рафаил Анварович** – доктор медицинских наук, заведующий отделом медицинской экологии (e-mail: rafs52@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4134-5828>).

**Валеев Тимур Камилевич** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела медицинской экологии (e-mail: valeevtk2011@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7801-2675>).

**Бактыбаева Зульфия Булатовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела медицинской экологии (e-mail: baktybaeva@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1249-7328>).

**Рахматуллин Наиль Равилович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела медицинской экологии (e-mail: rnrnii@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-8029>).

Проблема обеспечения населения питьевой водой, соответствующей всем гигиеническим требованиям, приобретает большую значимость на территориях с добычей, подготовкой и транспортировкой нефти [1, 2]. Это обусловлено тем, что на таких территориях водоисточники, предназначенные для хозяйственно-питьевых целей, не соответствуют гигиеническим нормативам по ряду показателей, таких как жесткость, марганец, железо, медь, хром, свинец, кадмий и т.д. [2, 3].

В процессе эксплуатации нефтяных месторождений происходит нарушение герметичности водонесных горизонтов и попадание многих токсичных соединений в подземные и поверхностные водные объекты. Таким образом, ухудшается качество вод, предназначенных для хозяйственно-питьевых целей [1–4]. Так, на территориях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры [5] в районах с нефтяными месторождениями питьевая вода не соответствует установленным гигиеническим требованиям. В воде отдельных районов обнаруживаются соединения с превышением ПДК: нефтепродуктов (до 2,4 раза), хлоридов (до 3,9 раза), бромидов (до 2,2 раза), свинца (до 2 раз), кадмия (до 3 раз). В поверхностных источниках Пермского края (Кокуйское нефтяное месторождение) [3] установлено превышение ПДК таких соединений, как ксилол (до 14 раз), нефтепродуктов (до 13 раз) и толуол (до 3 раз). На территориях Саратовской и Оренбургской областей в подземных водах регистрируется превышение показателей нефтепродуктов, марганца, железа, общей жесткости, окисляемости, минерализации, соединений азота и брома [6, 7].

Оценка риска факторов окружающей среды позволяет выявить приоритетные загрязнители и принять управленческие решения для здоровья населения. Так, проведенные исследования в различных регионах Российской Федерации [8–13], а также в зарубежных странах [14–18] свидетельствуют о существующей проблеме рисков здоровью населения, связанных с качеством питьевых вод.

Обеспечение населения качественной питьевой водой, соответствующей современным требованиям гигиенических нормативов, предусмотрено в федеральном проекте «Чистая вода» национального проекта «Экология»<sup>1</sup>. В процессе реализации проекта рассматриваются вопросы водоподготовки и проблем, связанных с сохранением качества питьевой воды в разводящих сетях в уже имеющихся системах. Для жителей населенных пунктов<sup>2</sup>, не оборудованных современными системами централизованного водоснабжения, проектом предусмотрено развитие сети водоснабжения с ис-

пользованием перспективных технологий водоподготовки, включая технологии, разработанные организациями оборонно-промышленного комплекса.

**Цель исследования** – гигиеническая оценка уровней риска здоровью населения, проживающего на территориях нефтедобычи Республики Башкортостан (РБ), связанных с употреблением вод централизованных источников водоснабжения.

**Материалы и методы.** В исследование включены два наиболее крупных нефтедобывающих района РБ: Чишминский и Давлекановский. В основу проведенного анализа легли материалы исследований лаборатории РАЦКВ «Башкоммунводоканал» и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» за 2016–2018 гг. по Чишминскому и Давлекановскому району. Проанализированы 20 показателей на территориях с развитой нефтедобывающей промышленностью, среди которых 16 санитарно-химических (табл. 1) и четыре микробиологических показателя (общие колиформные бактерии, термотолерантные колиформные бактерии, колифаги и общее микробное число).

В настоящее время в Чишминском районе функционируют три основных водозабора: Исаковский, Кучумовский и Нижнехозятовский. В исследование включен самый крупный – Исаковский, обеспечивающий поселок городского типа Чишмы и прилегающие сельские населенные пункты (деревня Игнатовка). В Исаковском водозаборе эксплуатируются 30 скважин. Алкино-2 – село в Чишминском районе, где в настоящее время функционирует один водозабор, в котором эксплуатируются пять скважин. Для обеззараживания воды установлены бактерицидные лампы.

Источником хозяйственно-питьевого водоснабжения Давлекановского района являются подземные воды трех водозаборов – Кирзаводского, Курманкевского и Южного. В исследование включен Кирзаводский водозабор, который состоит из семи скважин. Обеззараживание воды производится хлорной известью.

Оценку уровня канцерогенного, неканцерогенного и популяционного рисков выполняли с учетом условий и требований Р 2.1.10.1920-04<sup>3</sup>. В перечень соединений из группы 1, 2А, 2В по классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР) для расчета уровней канцерогенного и популяционного риска вошли шесть соединений (табл. 1). В целях прогноза риска при отсутствии концентраций отдельных химических соединений была использована величина 1/2 предела количественного определения химического соединения. Такой прием допускается методологией оценки риска. Приемлемость риска оценивали в пределах  $1 \cdot 10^{-6}$  –  $1 \cdot 10^{-4}$ .

<sup>1</sup> Паспорт Федерального проекта «Чистая вода». – М.: Министерство строительства и жилищно-коммунального хозяйства РФ, 2018. – 39 с.

<sup>2</sup> Паспорт Федерального Проекта «Чистая вода». – Уфа: Правительство Республики Башкортостан. – 22 с.

<sup>3</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М., 2004. – 143 с.



Таблица 1

Сведения о параметрах опасности развития неканцерогенных и канцерогенных эффектов

Вещество	<i>RFD</i>	Органы и системы	<i>SFO</i>
АПАВ	–	–	–
Нефтепродукты	0,03	Почки	–
Аммиак	0,98	–	–
Общее железо	0,3	Слизистые оболочки, кожа, система крови, иммунная система	–
ДДТ	0,0005	Печень, гормональная система	0,34
Линдан	0,0003	Печень, почки, гормональная система	1,3
Мышьяк	0,0003	Кожа, ЦНС, ССС, иммунная, гормональная система, ЖКТ	1,5
Хром <sup>6+</sup>	0,005	–	0,42
Медь	0,019	Желудочно-кишечный тракт, печень	–
Марганец	0,14	ЦНС, система крови	–
Свинец	0,0035	ЦНС, нервная система, система крови, биохимия, процессы развития, репродуктивная система, гормональная система	0,047
Ртуть	0,0003	Иммунная система, почки, ЦНС, репродуктивная система, гормональная система	–
Кадмий	0,0005	Почки, гормональная система	0,38
Цианиды	0,02	Нервная система, гормональная система	–
Хлориды	–	–	–
Жесткость	–	–	–

Примечание: жирным шрифтом выделены соединения, обладающие канцерогенными свойствами.

Гигиеническую оценку органолептических свойств питьевой воды проводили на основе МР 2.1.4.0032-11<sup>4</sup>, а перечень показателей (табл. 2) отбирали с учетом лимитирующих показателей вредности согласно СанПиН 1.2.3685-21<sup>5</sup>. Согласно МР 2.1.4.0032-11 приемлемый риск составляет 0,1.

Оценку риска ольфакторно-рефлекторных свойств питьевой воды рассчитывали согласно уравнениям (1 и 2) МР 2.1.4.0032-11:

$$\text{Risk} = \frac{1}{\pi} \cdot \text{Prob} \cdot \int_{-\infty}^{\infty} e^{-t^2/2} \cdot dt, \quad (1)$$

где  $\pi$  – 3,14.....;  $e$  – основание натурального логарифма;  $d$  – знак дифференциала;  $t$  – доверительный коэффициент.

$$\text{Prob} = -2 + 3.32 \cdot \lg (\text{Концентрация/норматив}). \quad (2)$$

**Результаты и их обсуждение.** Анализ данных мониторинговых наблюдений за качеством питьевых вод (табл. 3) показал, что вода отдельных территорий, подаваемая населению, не соответствует гигиеническим требованиям. Обнаружено превышение гигиенических нормативов по санитарно-химическим показателям (жесткость воды), а также выявлены соли тяжелых металлов и соединения группы пестицидов. Однако отклонений по осталь-

ным показателям, в том числе и микробиологическим, в питьевой воде анализируемых территорий не выявлено.

Таблица 2

Приоритетные показатели для оценки органолептического риска

Показатель	ПДК	Критерий
Марганец	0,10	Органолептический
Медь	1,0	Органолептический
Общее железо	0,3	Органолептический
Хлориды	350,0	Органолептический
Жесткость общая	7,0	Обобщенный показатель

Таблица 3

Доля неудовлетворительных проб воды по основным показателям на территориях нефтедобычи в Республике Башкортостан за 2016–2018 гг. (по данным «Башкоммунводоканал»), %

Территория	Доля проб, не соответствующих установленным требованиям, %			
	перед поступлением в распределительную сеть		водопроводная сеть	
	1*	2**	1*	2**
Давлекановский	17,25	0	16,56	0
Чишминский	21,43	0	16,67	0

Примечание: 1\* – по санитарно-химическим показателям; 2\*\* – по микробиологическим показателям.

<sup>4</sup> МР 2.1.4.0032-11. Интегральная оценка питьевой воды централизованных систем водоснабжения по показателям химической безвредности. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011. – 32 с.

<sup>5</sup> СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 03.12.2020).

Таблица 4

Уровень канцерогенного риска для населения, связанного с содержанием в питьевых водах канцерогенно-опасных соединений

Показатель	Канцерогенный риск (CR)		
	РЧВ*, Исаковский водозабор	РЧВ Алкино-2	РЧВ, Кирзаводской водозабор
Свинец	3,02E-05	3,02E-05	1,8E-06
Вклад, %	2,35	2,35	0,1
Хром <sup>6+</sup>	2,25E-04	2,25E-04	4,6E-04
Вклад, %	17,53	17,53	23,7
ДДТ	1,5E-04	1,5E-04	2,41E-04
Вклад, %	11,7	11,7	12,4
Линдан	5,6E-04	5,6E-04	9,23E-04
Вклад, %	43,64	43,64	47,5
Мышьяк	3,1E-04	3,1E-04	3,15E-04
Вклад, %	24,16	24,16	16,21
Кадмий	8,0E-06	8,0E-06	1,5E-06
Вклад, %	0,62	0,62	0,08
Суммарный канцерогенный риск	1,3E-03	1,3E-03	1,9E-03
Популяционный канцерогенный риск (PCR)	69,0 (на 53 037 человек)	7,0 (на 5424 человек)	75,6 (на 39 812 человек)

Примечание: \* – здесь и далее РЧВ – резервуар чистой воды.

Оценка индивидуальных канцерогенных рисков (табл. 4) выявила превышения предельно допустимого риска для здоровья населения по четырем соединениям: хром<sup>6+</sup>, ДДТ, линдан и мышьяк. Они отнесены к третьему диапазону риска. Свинец и кадмий соответствуют второму диапазону риска (предельно допустимый риск).

Значения суммарного канцерогенного риска для здоровья населения при употреблении питьевых вод в Чишминском и Давлекановском районе составили 1,3E-03 и 1,9E-03 соответственно, что относится к четвертому диапазону риска и является неприемлемым для всех групп населения. Анализируя полученные результаты, установлено, что наибольший вклад в суммарные величины канцерогенного риска вносят соединения: линдан (43,64–47,5 %), мышьяк (16,21–24,16 %), хром<sup>6+</sup> (17,53–23,7 %) и ДДТ (11,7–12,4 %). Также стоит отметить, что среди приоритетных химических соединений ведущий вклад в канцерогенные риски вносит группа пестицидов (ДДТ и линдан).

Уровни популяционных канцерогенных рисков для населения составили: для жителей, использующих: водозабор села Алкино-2 – 7, Исаковский водозабор – 69 и Кирзаводской – 76 дополнительных случаев. Данные величины популяционных канцерогенных рисков отражают дополнительное (к фоновому) число случаев злокачественных новообразований, способных возникнуть на протяжении всей жизни (70 лет), вследствие воздействия содержащихся в питьевой воде канцерогенно-опасных соединений. Значения канцерогенных рисков показывает лишь тенденцию к изменению онкологического фона, которая возможна при определенных условиях.

Результаты оценки неканцерогенных рисков при хроническом пероральном воздействии приоритетных химических соединений, содержащихся в питьевой воде, представлены в табл. 5. На первом

месте индекс опасности определен со стороны гормональной системы ( $HI = 3,04–4,56$ ) за счет свинца, ДДТ, линдана, мышьяка и кадмия. На втором месте обнаружены изменения со стороны печени ( $HI = 2,3–3,83$ ), что связано с вкладом ДДТ и линдана. На изменения со стороны почек ( $HI = 1,47–2,45$ ) при пероральном поступлении токсикантов влияет присутствие в питьевой воде линдана и кадмия. Наиболее высокие неканцерогенные риски выявлены в Кирзаводском водозаборе Давлекановского района.

Таблица 5

Неканцерогенный риск (индексы опасности) связанный с качеством питьевой воды

Органы и системы	Неканцерогенный риск (HI)		
	РЧВ, Исаковский водозабор	РЧВ, Алкино-2	РЧВ, Кирзаводской водозабор
ЦНС	0,7	0,7	0,72
Печень	2,3	2,3	3,83
Почки	1,47	1,47	2,45
ЖКТ	0,7	0,7	0,71
ССС	0,7	0,7	0,71
Кожа	0,7	0,7	0,71
Гормональная система	3,04	3,04	4,56
Репродуктивная система	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Иммунная система	0,7	0,7	0,71
Система крови	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Б/х изменения	< 0,1	< 0,1	< 0,1

В связи с многочисленными жалобами со стороны населения на горький привкус питьевой воды был проведен анализ органолептического риска (табл. 6), показавший неприемлемый уровень органолептического риска (более 0,1), свя-

занный с повышенной жесткостью питьевой воды Исаковского водозабора Чишминского района. На всех территориях выявлено превышение гигиенических нормативов по показателю жесткости на 1,14–2,11 раза.

Таблица 6

Оценка органолептического риска, обусловленного качеством питьевой воды

Показатель	Значение	Prob.	Риск
<i>РЧВ, Исаковский водозабор</i>			
Марганец	0,052	–2,91	0,0018
Медь	0,01	–8,64	2,81E-18
Общее железо	0,05	–4,656	1,61E-06
Хлориды	33,8	–5,35	4,4E-08
Общая жесткость	11,76	–1,253	0,105
Макс. значение	–	–1,253	0,105
<i>РЧВ, Алкино-2</i>			
Марганец	0,05	–2,996	0,0014
Медь	0,01	–8,64	2,81E-18
Общее железо	0,05	–4,656	1,61E-06
Хлориды	31,7	–5,47	2,25E-08
Общая жесткость	11,45	–1,3	0,097
Макс. значение	–	–1,3	0,097
<i>РЧВ, Кирзаводской водозабор</i>			
Марганец	0,085	–2,234	0,013
Медь	0,025	–7,318	1,26E-13
Общее железо	0,05	–4,59	2,22E-06
Хлориды	40	–5,127	1,5E-07
Общая жесткость	21,14	–0,4064	0,34222
Макс. значение	–	–0,4064	0,34222

В результате полученных данных суммарный канцерогенный риск для населения, использующего воду с водозаборов Исаковский и Алкино-2, составил 1,3E-03 и отнесен к четвертому диапазону риска (неприемлемый для всех групп населения). Также неприемлемый уровень органолептического риска, связанный с повышенной жесткостью питьевой воды, выявлен для Исаковского водозабора.

По данным Управления Роспотребнадзора по РБ за 2018 г. состояние здоровья населения в Чишминском и Давлекановском районах характеризуется превышением республиканских значений по заболеваемости мочекаменной болезнью среди взрослого населения до двух раз, детского – более 2,5 раза, а также высоким темпом прироста по данной нозологии за 2014–2018 гг. Также отмечен рост показателя смертности от новообразований за анализируемый период на 19,7 %.

Полученные результаты согласуются с работами ряда авторов [21]. Однако необходимо учитывать природные особенности и приоритетные соединения для каждой территории.

В результате полученных данных разработан комплекс мероприятий (табл. 7), направленных на минимизацию рисков, связанных с качеством питьевых вод в РБ в рамках реализации федерального проекта «Чистая вода».

После выполнения комплекса работ рекомендуется повторное проведение исследований с целью выявления эффективности осуществленных ранее мероприятий.

Таблица 7

Система рекомендуемых мероприятий в рамках реализации федерального проекта «Чистая вода» в Республике Башкортостан

Мероприятие	Рекомендуемые и выполняемые мероприятия в рамках федерального проекта «Чистая вода»
Технологические и технические	Реконструкция водовода для водоснабжения поселка городского типа Чишмы
Санитарно-технические	Строительство системы очистки питьевой воды в городе Давлеканово. Повышение уровня очистки сточных вод и недопущение сброса неочищенных сточных вод. Применение дополнительных методов умягчения воды. Производственный контроль качества вод в воде водозаборов и перед поступлением в распределительную сеть
Административные	Производственный контроль технического состояния водозаборных сооружений. Диспансеризация и медицинские осмотры населения, входящего в группы риска (дети, беременные и лица пожилого возраста) по выявленным заболеваниям

#### Выводы:

1. Суммарные канцерогенные риски как для Чишминского, так и для Давлекановского района оценены как неприемлемые за счет присутствия в воде соединений хрома<sup>6+</sup>, ДДТ, линдана и мышьяка.

2. Высокие неканцерогенные риски выявлены в Кирзаводском водозаборе Давлекановского района. Присутствие в воде основных соединений может привести к хроническим заболеваниям со стороны гормональной системы, печени и почек.

3. Органолептический риск для вод Исаковского водозабора Чишминского района характеризуется как неприемлемый, обусловленный повышенной жесткостью питьевой воды.

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

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

#### Список литературы

1. Унгурану Т.Н., Новиков С.М. Результаты оценки риска здоровью населения России при воздействии химических веществ питьевой воды (обзор литературы) // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 19–24.

2. Жолдакова З.И., Беляева Н.И. Опасность загрязнения водных объектов при нефтедобыче // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 28–31.
3. Чиркова А.А., Евдошенко В.С., Май И.В. Оценка и минимизация риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания в зоне влияния объектов нефтедобычи // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – Т. 230, № 5. – С. 17–19.
4. Абрамкин А.В., Рахманов Р.С. К вопросу о качестве питьевой воды систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения республики Мордовия // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – Т. 287, № 2. – С. 41–43.
5. Курчиков А.Р., Вашурина М.В., Козырев В.И. Проблемы водоснабжения населения Ханты-Мансийского автономного округа питьевой водой в условиях интенсивного нефтегазового освоения // Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. – 2015. – № 8. – С. 7–13.
6. Титов В.Н., Ходов Д.А. Основные экологические проблемы нефтяного комплекса Саратовской области // Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. – 2015. – № 3. – С. 35–40.
7. Типизация нефтяных месторождений при оценке воздействия на окружающую среду и здоровье населения / Р.Б. Порваткин, Е.Л. Борщук, А.И. Верещагин, М.В. Боев // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – Т. 248, № 11. – С. 22–24.
8. Тулакин А.В., Цыплакова Г.В., Амплеева Г.П. Региональные проблемы обеспечения гигиенической надежности питьевого водопользования // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1025–1028.
9. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Приморского края / П.Ф. Кикун, Л.В. Кислицына, В.Д. Богданова, К.М. Сабирова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 94–101.
10. Механтьев И.И. Риск здоровью населения Воронежской области, обусловленный качеством питьевой воды // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – Т. 325, № 4. – С. 37–42.
11. Гигиеническая оценка канцерогенной опасности питьевой воды крупного промышленного города / Л.А. Бархатова, И.Л. Карпенко, Л.В. Зеленина, А.И. Верещагин, Л.Х. Кудусова // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – Т. 240, № 3. – С. 18–20.
12. Carcinogenic and non-carcinogenic risk assessments of arsenic contamination in drinking water of Ardabil city in the Northwest of Iran / F. Sadeghi, S. Nasser, M. Yunesian, R. Nabizadeh, M. Mosaferi, A. Mesdaghinia // J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng. – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 421–429. DOI: 10.1080/10934529.2017.1410421
13. Determination of heavy metals concentration in drinking water of rural areas of Divandarreh County, Kurdistan Province: Carcinogenic and non-carcinogenic health risk assessment / E. Ghahramani, A. Maleki, B. Kamarehie, R. Rezaee, M. Darvishmotevalli, F. Azimi, M.A. Karami, H. Rezaiee // Int. J. Env. Health. Eng. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 14. DOI: 10.4103/ijeh.ijehe\_15\_19
14. Heavy metals in food crops, soil, and water in the Lihe River Watershed of the Taihu Region and their potential health risks when ingested / L. Chen, S. Zhou, Y. Shi, C. Wang, B. Li, Y. Li, S. Wu // Sci. Total. Environ. – 2018. – Vol. 15, № 615. – P. 141–149. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.230
15. Carcinogenic and non-carcinogenic risk assessment of heavy metals in groundwater wells in Neyshabur Plain, Iran / H.N. Saleh, M. Panahande, M. Yousefi, F.B. Asghari, G.O. Conti, E. Talaei, A.A. Mohammadi // Biol. Trace Elem. Res. – 2019. – № 190. – P. 251–261. DOI: 10.1007/s12011-018-1516-6
16. Human exposure risk to heavy metals through groundwater used for drinking in an intensively irrigated river delta / E. Vetrimurugan, K. Brindha, L. Elango, O.M. Ndwandwe // Appl. Water Sci. – 2017. – № 7. – P. 3267–3280. DOI: 10.1007/s13201-016-0472-6
17. Луговая Е.А., Степанова Е.М. Особенности питьевой воды Магадана и здоровье населения // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 241–246.
18. Фридман К.Б., Новикова Ю.А., Белкин А.С. К вопросу об использовании методики оценки риска для здоровья в целях гигиенической характеристики систем водоснабжения // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 7. – С. 686–689.
19. Коньшина Л.Г., Лежнин В.Л. Оценка качества питьевой воды и риска для здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 5–10.
20. Гигиеническая характеристика качества подземных питьевых вод на нефтедобывающих территориях / Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев, Н.Р. Рахматуллин, И.М. Нигматуллин, А.А. Гайсин // Гигиена и санитария. – 2014. – № 6. – С. 21–23.
21. Розенталь О.М., Александровская Л.Н. Риск-ориентированный подход к оценке качества воды источников питьевого водоснабжения // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 563–569.

*Оценка риска здоровью населения связанного с качеством питьевой воды (на примере нефтяных районов республики Башкортостан) / Л.Р. Рахматуллина, Р.А. Сулейманов, Т.К. Валеев, З.Б. Бактыбаева, Н.Р. Рахматуллин // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 33–40. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.03*

UDC 614.777

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.03.eng

Read  
online

Research article

## ASSESSING HEALTH RISKS ASSOCIATED WITH DRINKING WATER QUALITY (ON THE EXAMPLE OF REGIONS IN BASHKORTOSTAN WHERE OIL FIELDS ARE LOCATED)

**L.R. Rakhmatullina, R.A. Suleymanov, T.K. Valeev, Z.B. Baktybaeva, N.R. Rakhmatullin**Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106,  
Russian Federation

*Providing population with drinking water conforming to all hygienic standards is a pressing issue on territories where oil fields are located. In our research we focus on assessing water supply sources located in areas with oil fields and health risks for people who consume water from centralized water supply systems aimed at providing drinking water and water for communal use.*

*Our research goal was to hygienically assess health risks for people living in areas where oil fields were located in Bashkortostan; these health risks were caused by people consuming water from centralized water supply systems.*

*Our analysis was based on data obtained via laboratory research performed by «Bashkommunvodokanal» water supply facility and Bashkortostan Center for Hygiene and Epidemiology; the data were collected in 2016–2018 in Chishminskiy and Dablekanovskiy districts. Risks associated with drinking water quality were assessed taking into account all the requirements fixed in the Guide R 2.1.10.1920-04. Organoleptic risks related to water olfactory-reflex properties were assessed according to procedures fixed in the Methodical Guidelines MR 2.1.4.0032-11.*

*Overall carcinogenic health risk assessed in Chishminskiy and Davlekanovskiy districts was higher than maximum permissible level due to chromium<sup>6+</sup>, DDT, lindane and arsenic detected in drinking water. Population carcinogenic risks amounted to 7 additional cases for people who consumed water supplied via water intake in Alkino-2 settlement; 69 additional cases, Isaakovskiy water intake; 76 additional cases, Kirzavodskoy water intake.*

*Results obtained via non-carcinogenic risk assessment performed for all examined territories indicate that diseases might occur in the hormonal system ( $HQ = 3.04-4.56$ ), liver ( $HQ = 2.3-3.83$ ), and kidneys ( $HQ = 1.47-2.45$ ). The highest non-carcinogenic risks were detected for people who took water from Kirzavodskoy water intake in Davlekanovskiy district.*

*We also detected unacceptable organoleptic risk (higher than 0.1) caused by excessive water hardness in Chishminskiy district.*

*All the obtained results call for developing and implementing a set of activities aimed at reducing health risks for population.*

**Key words:** health risk assessment; carcinogenic risk, non-carcinogenic risk, organoleptic risk, oil extracting industry, water supply, «Pure water» Federal project, health risk, industrial enterprises, population health, drinking water.

### References

1. Unguryanu T.N., Novikov S.M. Results of health risk assessment due to exposure to contaminants in drinking water in Russia population (review of literature). *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 1, pp. 19–24 (in Russian).
2. Zholdakova Z.I., Belyaeva N.I. Pollution hazard for water bodies at oil production. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 1, pp. 28–31 (in Russian).
3. Chirkova A.A., Evdoshenko V.S., May I.V. Assessment and minimizing risk to public health under influence of chemical environmental pollutants in zone of the oil extraction facilities. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2012, vol. 230, no. 5, pp. 17–19 (in Russian).

© Rakhmatullina L.R., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Baktybaeva Z.B., Rakhmatullin N.R., 2021

**Liliana R. Rakhmatullina** – Junior researcher at the Medical Ecology Department (e-mail: lilianarahmatullina@yandex.ru; tel.: +7 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-2733>).

**Rafail A. Suleymanov** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Medical Ecology Department (e-mail: rafs52@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4134-5828>).

**Timur K. Valeev** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Medical Ecology Department (e-mail: valeevtk2011@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7801-2675>).

**Zulfiya B. Baktybaeva** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Medical Ecology Department (e-mail: baktybaeva@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1249-7328>).

**Nail R. Rakhmatullin** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Medical Ecology Department (e-mail: nrnii@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-46-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-8029>).

4. Abramkin A.V., Rakhmanov R.S. To the question about the quality of drinking water system of centralized drinking water supply of republic of Mordovia. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2017, vol. 287, no. 2, pp. 41–43 (in Russian).
5. Kurchikov A.R., Vashurina M.V., Kozyrev V.I. Problems of drinking water supply to the population of Khanty-Mansi autonomous district under intensive oil and gas exploration. *Zashchita okruzhayushchei sredy v neftegazovom komplekse*, 2015, no. 8, pp. 7–13 (in Russian).
6. Titov V.N., Khodov D.A. The main environmental problems of the oil industry in Saratov region. *Zashchita okruzhayushchei sredy v neftegazovom komplekse*, 2015, no. 3, pp. 35–40 (in Russian).
7. Porvatkin R.B., Borshchuk E.L., Vereshchagin A.I., Boev M.V. Typification of oil fields at an assessment of impact on environment and population health. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2013, vol. 248, no. 11, pp. 22–24 (in Russian).
8. Tulakin A.V., Tsyplakova G.V., Ampleeva G.P. Regional problems of the provision of hygienic reliability of drinking water consumption. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 11, pp. 1025–1028 (in Russian).
9. Kiku P.F., Kisilitsyna L.V., Bogdanova V.D., Sabirova K.M. Hygienic evaluation of the quality of drinking water and risks for the health of the population of the Primorye territory. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 94–101 (in Russian).
10. Mekhant'ev I.I. Health risks for the population of the Voronezh region related to drinking water quality. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2020, vol. 325, no. 4, pp. 37–42 (in Russian).
11. Barkhatova L.A., Karpenko I.L., Zelenina L.V., Vereshchagin A.I., Kudusova L.Kh. Hygienic evaluation of the carcinogenic risk of drinking water of a large industrial city. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2013, vol. 240, no. 3, pp. 18–20 (in Russian).
12. Sadeghi F., Nasseri S., Yunesian M., Nabizadeh R., Mosafari M., Mesdaghinia A. Carcinogenic and non-carcinogenic risk assessments of arsenic contamination in drinking water of Ardabil city in the Northwest of Iran. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2018, vol. 53, no. 5, pp. 421–429. DOI: 10.1080/10934529.2017.1410421
13. Ghahramani E., Maleki A., Kamarehie B., Rezaee R., Darvishmotevali M., Azimi F., Karami M.A., Rezaiee H. Determination of heavy metals concentration in drinking water of rural areas of Divandarreh County, Kurdistan Province: Carcinogenic and non-carcinogenic health risk assessment. *Int J Env Health Eng*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 14. DOI: 10.4103/ijehe.ijehe\_15\_19
14. Chen L., Zhou S., Shi Y., Wang C., Li B., Li Y., Wu S. Heavy metals in food crops, soil, and water in the Lihe River Watershed of the Taihu Region and their potential health risks when ingested. *Sci. Total Environ*, 2018, vol. 15, no. 615, pp. 141–149. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.230
15. Saleh H.N., Panahande M., Yousefi M., Asghari F.B., Conti G.O., Talace E., Mohammadi A.A. Carcinogenic and non-carcinogenic risk assessment of heavy metals in groundwater wells in Neyshabur Plain, Iran. *Biol. Trace Elem. Res*, 2019, no. 190, pp. 251–261. DOI: 10.1007/s12011-018-1516-6
16. Vetrinurugan E., Brindha K., Elango L., Ndwandwe O.M. Human exposure risk to heavy metals through groundwater used for drinking in an intensively irrigated river delta. *Appl. Water Sci*, 2017, no. 7, pp. 3267–3280. DOI: 10.1007/s13201-016-0472-6
17. Lugovaya E.A., Stepanova E.M. Features of the content of drinking water in the city of Magadan and population health. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 3, pp. 241–246 (in Russian).
18. Fridman K.B., Novikova Yu.A., Belkin A.S. On the issue of the use of health risk assessment techniques for hygienic characteristics of water supply systems. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 7, pp. 686–689 (in Russian).
19. Kon'shina L.G., Lezhnin V.L. Assessment of the quality of drinking water in the industrial city and risk for public health. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 3, pp. 5–10 (in Russian).
20. Suleimanov R.A., Valeev T.K., Rakhmatullin N.R., Nigmatullin I.M., Gaisin A.A. Hygienic characteristics of the quality of underground drinking water in oil-producing areas. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 6, pp. 21–23 (in Russian).
21. Rozental' O.M., Aleksandrovskaya L.N. Risk-oriented approach to the quality assessment of water sources of drinking water supply. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 5, pp. 563–569 (in Russian).

*Rakhmatullina L.R., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Baktybaeva Z.B., Rakhmatullin N.R. Assessing health risks associated with drinking water quality (on the example of regions in Bashkortostan where oil fields are located). Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 33–40. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.03.eng*

Получена: 15.12.2020

Принята: 07.06.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

## АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ (ОПЫТ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ)

О.В. Сазонова<sup>1</sup>, А.К. Сергеев<sup>1</sup>, Л.В. Чупахина<sup>2</sup>, Т.К. Рязанова<sup>1</sup>, Т.В. Судакова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

<sup>2</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области, Россия, 443079, г. Самара, проезд им. Георгия Митирева, 1

<sup>3</sup>Самарский государственный технический университет, Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244

*Актуальной остается проблема загрязнения окружающей среды, в частности, источников питьевого водоснабжения и питьевой воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, которое оказывает неблагоприятное влияние на здоровье человека. Осуществлена оценка возможного влияния качества питьевой воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения как одного из важнейших факторов внешней среды на общую заболеваемость в г. Самаре. В задачи исследования входили отбор и анализ проб питьевой воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, расчет уровня канцерогенных и неканцерогенных рисков по проанализированным химическим веществам.*

*Для реализации поставленных целей и задач в 2018–2019 гг. проведен санитарно-химический анализ качества питьевого водоснабжения из централизованной хозяйственно-питьевой сети в семь внутригородских районах городского округа (г.о.) Самары по 20 санитарно-химическим показателям. Полученные фактические данные о степени загрязнения водопроводной воды из районов г.о. Самары служили первичным материалом для расчета индексов опасности и коэффициентов канцерогенного риска с использованием стандартных сценариев экспозиции.*

*В ходе исследования установлено, что максимальный суммарный коэффициент опасности неканцерогенных эффектов обусловлен поступлением мышьяка и нефтепродуктов. Оценка канцерогенных рисков, обусловленных поступлением контаминантов с питьевой водой, показала, что суммарный уровень риска здоровью детей до 18 лет по медиане соответствует второму диапазону, а суммарные канцерогенные риски здоровью взрослого населения – третьему диапазону. В то же время содержание мышьяка во всех пробах не превышало гигиенический норматив.*

*Таким образом, проведена оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков на основании фактических данных о качестве питьевой воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Представляется актуальным проведение более масштабных контролируемых исследований с вовлечением нескольких регионов для оценки значимости выявленных факторов для заболеваемости населения.*

**Ключевые слова:** централизованное хозяйственно-питьевое водоснабжение, канцерогенные риски, неканцерогенные риски, санитарно-химический анализ, экологический мониторинг, нефтепродукты, тяжелые металлы, питьевая вода.

© Сазонова О.В., Сергеев А.К., Чупахина Л.В., Рязанова Т.К., Судакова Т.В., 2021

**Сазонова Ольга Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент, директор Института профилактической медицины, заведующий кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков (e-mail: ov\_2004@mail.ru; тел.: 8 (846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4130-492X>).

**Сергеев Артем Константинович** – кандидат медицинских наук, начальник управления молодежной научно-образовательной политики, доцент кафедры общей гигиены (e-mail: artemsergeev1@mail.ru; тел.: 8 (987) 432-04-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-6630-5585>).

**Чупахина Людмила Владимировна** – главный врач (e-mail: all@fguzsamo.ru; тел.: 8 (846) 260-37-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8945-1611>).

**Рязанова Татьяна Константиновна** – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза металлоорганических каркасных полимеров Института экспериментальной медицины и биотехнологий, доцент кафедры управления и экономики фармации (e-mail: guazantatyana@mail.ru; тел.: 8 (846) 332-26-53; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-8610>).

**Судакова Татьяна Викторовна** – кандидат химических наук, доцент кафедры общей и неорганической химии; старший научный сотрудник лаборатории синтеза металлоорганических каркасных полимеров Института экспериментальной медицины и биотехнологий (e-mail: margo\_a69@mail.ru; тел.: 8 (846) 278-43-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-1358>).



Окружающая среда оказывает на организм человека многогранное воздействие. По данным эпидемиологических наблюдений загрязнение окружающей среды влияет на распространенность, а также тяжесть различных видов заболеваний [1]. Экологически обусловленными является значительная часть заболеваний, так как практически весь спектр техногенных выбросов представлен токсичными соединениями, способными в зависимости от дозы и экспозиции оказывать острое или хроническое воздействие на организм. Опасения вызывает субпороговое и пороговое действие химических факторов антропогенного загрязнения, обуславливающих неспецифические патологические процессы [1].

Большая часть населения урбанизированных территорий в той или иной степени подвержена влиянию антропогенных факторов. Эколого-гигиеническая обстановка, сложившаяся в пределах территорий республик, краев, областей и автономных округов, определяется, с одной стороны, спецификой местных природно-климатических условий, а с другой – характером и масштабами воздействия промышленности, транспорта, сельского и коммунального хозяйства на окружающую среду [1, 2].

В то же время, если воздействие большинства химических веществ на здоровье при осуществлении различных видов профессиональной деятельности изучено в достаточной степени, то масштабы и тяжесть последствий хронического воздействия на человека в местах его проживания антропогенных (и природных) загрязнителей в небольших (следовых) количествах находится сейчас в стадии активного изучения [2].

По данным Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (Евро-ВОЗ) приоритетным фактором риска смертности и общей заболеваемости является загрязнение атмосферного воздуха химическими веществами, которое может спровоцировать преждевременную смерть в результате ишемической болезни сердца и инсульта, хронической обструктивной болезни легких, онкологических заболеваний и др.<sup>1</sup>

Однако в число общемировых экологических приоритетов также входит изучение санитарно-химического состояния водоемов и питьевой воды, которая является неотъемлемой частью нормальной жизнедеятельности человека. Химическое загрязнение питьевой воды может вносить вклад в развитие хронических заболеваний, в том числе новообразований, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и др. [2–5].

Результаты эпидемиологических исследований детей, проживающих в населенных пунктах с повышенным уровнем хлорорганических соедине-

ний в питьевой воде, показали, что почти в 100 % случаев в биосредах детей практически со всех обследованных территорий регистрировали хлороформ, в ряде населенных пунктов 1,2-дихлорэтан (12,5 % случаев), являющиеся веществами с канцерогенным действием.

Заболевания, связанные с питьевой водой, могут быть также обусловлены нарушением баланса между статусом внутренней и внешней среды организма, что характерно для эндемических заболеваний. Например, установлено, что наблюдающийся во многих регионах мира флюороз обусловлен избыточным поступлением фторидов с питьевой водой; возникновение эндемического зоба связано с недостаточным содержанием йода в воде и продуктах питания и, кроме того, может быть связано с действием некоторых химических веществ, нарушающих баланс гормональной системы [5, 6].

В Российской Федерации главным водоемным источником питьевого водоснабжения большинства субъектов РФ европейской части страны является река Волга, сток которой составляет практически четверть от речного стока на европейской территории страны (260 км<sup>3</sup>)<sup>2</sup>. Поверхностные воды бассейна р. Волги испытывают антропогенную нагрузку разного масштаба и степени опасности. Загрязнение бассейна р. Волги связано с поступлением промышленных и бытовых сточных вод. Наибольшие объемы загрязненных сточных вод приходятся на такие города, как Москва, Самара, Нижний Новгород, Ярославль, Саратов, Уфа, Волгоград, Балахна, Тольятти, Ульяновск, Череповец, Набережные Челны и т.д. В многолетнем плане не отмечается положительной динамики в уровне загрязненности воды большинства водотоков бассейна р. Волги. Бассейн р. Волги входит в число водных объектов Российской Федерации с максимальной нагрузкой от высокого (ВЗ) и экстремально высокого загрязнения (ЭВЗ) (905 из 2743 случаев ВЗ и ЭВЗ, зафиксированных по итогам 2018 г.). При этом более 10 случаев приходится на Астраханскую, Кировскую, Московскую, Нижегородскую, Рязанскую, Самарскую, Свердловскую, Тверскую, Тульскую, Челябинскую области, Пермский край, Удмуртскую республику<sup>2</sup>.

Высокая степень загрязнения поверхностных вод бассейна р. Волги не может не сказываться на состоянии питьевого водоснабжения и состоянии здоровья населения. Одним из субъектов РФ, который испытывает высокую антропогенную нагрузку, является Самарская область в целом и г. Самара в частности, основным источником питьевого водоснабжения которых является Саратовское водохранилище. По итогам 2018 г. отмечалось ухудшение качества поверхностных вод водохранилища: по

<sup>1</sup> Руководство по комплексной профилактике экологически обусловленных заболеваний на основе оценки риска. – М., 2017. – 68 с.

<sup>2</sup> О состоянии и использовании водных ресурсов Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: НИИ-Природа, 2019. – 290 с.

сравнению с 2008–2017 гг. число случаев загрязненности воды Саратовского водохранилища нефтепродуктами в концентрациях до 1–2 ПДК возросло от 0 до 38 %, соединениями меди – до 47 %. Кроме этого, отмечались случаи загрязненности воды аммонийным азотом до 2 ПДК, нитритным – до 1–3 ПДК, соединениями кадмия – от 1 до 2 ПДК<sup>4</sup>. Другим источником водоснабжения некоторых внутригородских районов г. Самары являются подземные воды Самарского Заречья.

**Цель исследования** – оценка возможного влияния качества питьевой воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения как одного из важнейших факторов внешней среды на общую заболеваемость в г. Самаре.

В задачи исследования входили:

- анализ общей заболеваемости в Самарской области в сравнении со среднероссийскими данными и средними данными для Приволжского федерального округа (ПФО), к которому относится Самарская область;
- отбор и анализ проб питьевой воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения;
- расчет уровня канцерогенных и неканцерогенных рисков по проанализированным химическим веществам;
- оценка возможной связи между повышенной заболеваемостью и полученными значениями рисков.

**Материалы и методы.** Для реализации поставленных целей и задач в 2018–2019 гг. проведен санитарно-химический анализ качества питьевого водоснабжения из централизованной хозяйственно-питьевой сети в семи внутригородских районах городского округа (г.о.) Самары. Отбор проб проводился в квартирах водопотребителей в соответствии с ГОСТ Р 56237-2014<sup>3</sup>. Исследования осуществлялись по 20 санитарно-химическим показателям (табл. 1). Качество питьевой воды оценивалось в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.4.1074-01<sup>4</sup>.

Полученные фактические данные о степени загрязнения водопроводной воды из районов г.о. Самары служили первичным материалом для расчета индексов опасности и коэффициентов канцерогенного риска с использованием стандартных сценариев экспозиции. Оценка риска здоровью населения проведена в соответствии с Р 2.1.10.1920-04<sup>5</sup>. Алгоритм анализа риска здоровью состоял из четырех основных этапов: идентификация опасности, анализ зависимости «доза – ответ», расчет показателей экспозиции и уровней риска здоровью. Для расчета в

исследовании использовались стандартные факторы экспозиции. Канцерогенный риск рассчитывался путем умножения величины суточной дозы ( $I$ ) на фактор канцерогенного потенциала ( $Sf_0$ ):  $CR = I \cdot Sf_0$ . Значение коэффициента опасности ( $HQ$ ) определяли путем деления среднегодовой концентрации ( $C$ ) на референтную концентрацию ( $RfC$ ) (2):  $HQ = C/RfC$ . Если веществ было несколько, то для одновременного их поступления в организм человека рассчитывали индекс опасности ( $HI$ ):  $HI = \sum HQ$ .

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи пакета программ Statistica for Windows (Release 6.0, StatSoft Inc.) и программных средств MS Excel for Windows. Проверку нормальности распределения значений в выборке проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова. В случае отклонения выборки от нормального распределения данные представляли в виде медианы и диапазона (минимальное, максимальное значения и 10-х и 90-х процентилей). Для оценки отличий значений показателей между районами с поверхностным и подземным водоисточником использовали  $t$ -критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при степени вероятности более 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Согласно результатам санитарно-химического анализа, анализируемые пробы питьевой воды по многим санитарно-химическим показателям соответствуют требованиям<sup>2</sup>. Отмечалось несоответствие единичных проб питьевой воды, подаваемой из Саратовского водохранилища, гигиеническим нормативам по таким показателям, как цветность, железо, перманганатная окисляемость, а в пробах питьевой воды, связанной водоснабжением с подземными водоисточниками (Куйбышевский район, пос. Красная Глинка в Красноглинском районе), – несоответствие по жесткости и сухому остатку. Отмечалось превышение содержания нефтепродуктов гигиенического норматива (0,1 мг/дм<sup>3</sup>) железа в воде, что может говорить о неэффективной водоподготовке, а также о состоянии труб разводящей сети. Превышение предельно допустимой концентрации (ПДК) для железа было обнаружено в отдельных пробах воды питьевого водоснабжения в Куйбышевском, Железнодорожном и Красноглинском районах, что может быть обусловлено изношенностью инженерных коммуникаций. Содержание остальных металлов не превышало гигиенических нормативов.

В табл. 2 представлены результаты анализа питьевой воды по некоторым санитарно-химическим показателям.

<sup>3</sup> ГОСТ Р 56237-2014. Вода питьевая. Отбор проб на станциях водоподготовки и в трубопроводных распределительных системах. – М.: Стандартинформ, 2019. – 27 с.

<sup>4</sup> СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. – М.: Минздрав России, 2002. – 103 с.

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

Таблица 1

Оцениваемые санитарно-химические показатели и документы, устанавливающие правила и методы исследования и оценки качества воды

№ п/п	Определяемый показатель	Единица измерения	ПДК	Документ, устанавливающий правила и методы исследований (испытаний), измерений
1	Запах	баллы	Не более 2	ГОСТ Р 57164-2016
2	Мутность	мг/дм <sup>3</sup>	1,5	ГОСТ Р 57164-2016
3	Цветность	град.	20	ГОСТ 31868-2012
4	Водородный показатель	ед. рН	6–9	ФР 1.31.2018.30110
5	Жесткость общая	°Ж	7,0	ГОСТ 31954-2012
6	Сухой остаток	мг/дм <sup>3</sup>	1000	ГОСТ 18164-72
7	Перманганатная окисляемость (ПО)	мг/дм <sup>3</sup>	5,0	ГОСТ Р 55684-2013
8	Нефтепродукты	мг/дм <sup>3</sup>	0,1	ГОСТ Р 51797-2001
9	Сульфаты	мг/дм <sup>3</sup>	500	ГОСТ 31940-2012
10	Хлориды	мг/дм <sup>3</sup>	350	ГОСТ 4245-72
11	Аммиак и ионы аммония	мг/дм <sup>3</sup>	2,0	ГОСТ 33045-2014
12	Нитриты	мг/дм <sup>3</sup>	3,0	ГОСТ 33045-2014
13	Нитраты	мг/дм <sup>3</sup>	45	ГОСТ 33045-2014
14	Кадмий	мг/дм <sup>3</sup>	0,001	ПНД Ф 14.1:2.4.69-96 ПНД Ф 14.1:2.4.149-99
15	Свинец	мг/дм <sup>3</sup>	0,03	ПНД Ф 14.1:2.4.69-96 ПНД Ф 14.1:2.4.149-99
16	Цинк	мг/дм <sup>3</sup>	5,0	ПНД Ф 14.1:2.4.69-96 ПНД Ф 14.1:2.4.149-99
17	Медь	мг/дм <sup>3</sup>	1,0	ПНД Ф 14.1:2.4.69-96 ПНД Ф 14.1:2.4.149-99
18	Мышьяк	мг/дм <sup>3</sup>	0,05	ФР.1.31.2002.00589
19	Железо (суммарно)	мг/дм <sup>3</sup>	0,3	ГОСТ 4011-72
20	АСПАВ (анионактивные синтетические поверхностно-активные вещества)	мг/дм <sup>3</sup>	0,5	ГОСТ 31857-2012

Примечание: ПДК – предельно допустимая концентрация.

Таблица 2

Качество питьевого водоснабжения населения г.о. Самара ( $M \pm m$ )

Район, год	Хлориды, мг/дм <sup>3</sup>	Сульфаты, мг/дм <sup>3</sup>	Железо, мг/дм <sup>3</sup>	Ионы аммония, мг/дм <sup>3</sup>	Нитриты, мг/дм <sup>3</sup>	Нитраты, мг/дм <sup>3</sup>	НПР, мг/дм <sup>3</sup>	As*, мг/дм <sup>3</sup>	Pb, мг/дм <sup>3</sup>	Cd, мг/дм <sup>3</sup>
ПДК	350	500	0,3	2,0	3,0	45	0,1	0,05	0,03	0,001
1	2018	29,1 ± 2,0	76,6 ± 8,36	0,10 ± 0,02	0,32 ± 0,06	<0,003	2,05 ± 0,30	0,34 ± 0,17	0,006 ± 0,002	<0,001
	2019	38,4 ± 2,0	63,4 ± 7,0	0,55 ± 0,13	0,10 ± 0,03	<0,003	4,95 ± 0,74	0,15 ± 0,08	0,008 ± 0,002	<0,001
2	2018	26,3 ± 2,0	350,6 ± 38,6	0,52 ± 0,0	0,83 ± 0,17	0,11 ± 0,04	7,14 ± 1,07	0,50 ± 0,25	0,004 ± 0,001	<0,001
	2019	20,2 ± 2,0	234,1 ± 25,8	0,49 ± 0,11	0,20 ± 0,04	0,05 ± 0,03	7,75 ± 1,16	0,76 ± 0,19	0,008 ± 0,002	<0,001
3	2018	169,0 ± 2,0	448,0 ± 49,0	0,12 ± 0,02	0,83 ± 0,17	0,30 ± 0,08	6,04 ± 0,91	0,17 ± 0,08	0,008 ± 0,002	<0,001
	2019	163,2 ± 14,0	98,5 ± 10,0	0,25 ± 0,06	0,36 ± 0,07	0,08 ± 0,04	6,27 ± 0,94	0,17 ± 0,08	0,008 ± 0,002	<0,001
4	2018	26,3 ± 2,0	48,1 ± 5,3	0,13 ± 0,02	0,34 ± 0,07	<0,003	1,68 ± 0,33	0,43 ± 0,21	0,006 ± 0,001	<0,001
	2019	20,2 ± 2,2	52,0 ± 5,7	0,28 ± 0,07	0,40 ± 0,08	<0,003	3,85 ± 0,58	0,22 ± 0,11	0,012 ± 0,002	<0,001
5	2018	22,6 ± 2,0	53,3 ± 5,8	0,13 ± 0,03	0,39 ± 0,08	<0,003	1,62 ± 0,32	0,43 ± 0,21	0,004 ± 0,001	<0,001
	2019	42,2 ± 4,6	61,8 ± 6,8	0,22 ± 0,05	0,34 ± 0,07	<0,003	5,00 ± 0,75	0,15 ± 0,08	0,004 ± 0,001	<0,001
6	2018	75,2 ± 6,5	201,2 ± 22,1	2,91 ± 0,62	0,96 ± 0,19	<0,003	7,70 ± 1,15	0,21 ± 0,10	0,026 ± 0,006	0,0023 ± 0,0003
	2019	73,0 ± 6,3	136,0 ± 15,0	0,06 ± 0,01	< 0,10	< 0,003	15,87 ± 2,40	0,20 ± 0,10	0,005 ± 0,001	0,0010 ± 0,0002

Окончание табл. 2

Район, год		Хлориды, мг/дм <sup>3</sup>	Сульфаты, мг/дм <sup>3</sup>	Железо, мг/дм <sup>3</sup>	Ионы аммония, мг/дм <sup>3</sup>	Нитриты, мг/дм <sup>3</sup>	Нитраты, мг/дм <sup>3</sup>	НПР, мг/дм <sup>3</sup>	As*, мг/дм <sup>3</sup>	Pb, мг/дм <sup>3</sup>	Cd, мг/дм <sup>3</sup>
7	2018	27,3 ± 2,5	43,4 ± 4,7	<0,05	0,69 ± 0,14	0,19 ± 0,07	0,18 ± 0,03	0,41 ± 0,20	0,005 ± 0,001	<0,001	<0,001
	2019	42,2 ± 4,6	83,1 ± 9,1	0,23 ± 0,06	0,19 ± 0,04	<0,003	4,97 ± 0,75	0,40 ± 0,20	0,003 ± 0,001		<0,001
8	2018	25,4 ± 2,0	46,4 ± 5,1	0,15	0,42 ± 0,08	<0,003	1,94 ± 0,38	0,57 ± 0,14	0,006 ± 0,001	<0,001	<0,001
	2019	38,4 ± 4,1	79,4 ± 8,7	0,15 ± 0,04	0,16 ± 0,03	<0,003	5,26 ± 0,79	0,24 ± 0,12	0,008 ± 0,002	<0,001	<0,001
9	2018	23,5 ± 2,0	44,9 ± 4,9	<0,05	0,30 ± 0,05	<0,003	1,79 ± 0,35	0,68 ± 0,17	0,008 ± 0,002	0,0022 ± 0,0003	<0,001
	2019	40,0 ± 4,3	58,1 ± 6,4	0,16 ± 0,04	0,19 ± 0,04	<0,003	4,57 ± 0,68	0,37 ± 0,18	0,004 ± 0,001	<0,001	<0,001
10	2018	22,6 ± 2,0	40,5 ± 4,4	0,11	0,21 ± 0,04	<0,003	1,78 ± 0,35	0,22 ± 0,11	<0,002	0,004 ± 0,003	<0,001
	2019	41,3 ± 4,5	50,0 ± 5,5	0,26 ± 0,06	0,34 ± 0,07	<0,003	4,56 ± 0,68	0,17 ± 0,08	0,0020 ± 0,0004	<0,001	<0,001
11	2018	25,4 ± 2,1	71,3 ± 7,8	0,15	0,28 ± 0,05	<0,003	2,16 ± 0,32	0,21 ± 0,10	0,006 ± 0,002	<0,001	<0,001
	2019	41,3 ± 4,5	54,1 ± 6,0	0,31 ± 0,07	0,10 ± 0,03	<0,003	4,71 ± 0,70	0,27 ± 0,13	0,021 ± 0,004	0,0012 ± 0,0001	<0,001
12	2018	94,0 ± 8,7	386,2 ± 42,5	0,19 ± 0,03	0,66 ± 0,13	0,17 ± 0,06	5,96 ± 0,89	0,16 ± 0,08	0,007 ± 0,002	<0,001	<0,001
	2019	193,9 ± 17,5	415,0 ± 45,6	0,22 ± 0,05	0,31 ± 0,06	0,011 ± 0,005	6,78 ± 1,02	0,20 ± 0,10	0,009 ± 0,002	<0,001	<0,001

Примечание: 1 – Железнодорожный район; 2 – Куйбышевский район; 3 – Куйбышевский район (Волгарь); 4 – Красноглинский район (Новая Самара); 5 – Красноглинский район (Кошелев); 6 – Красноглинский район (пос. Красная Глинка); 7 – Самарский район; 8 – Ленинский район; 9 – Промышленный район; 10 – Кировский район; 11 – Советский район; 12 – Южный город.

Полученные фактические данные о качестве водопроводной воды из районов г.о. Самары использовали для расчета индексов опасности и коэффициентов канцерогенного риска.

В 2018 г. суммарные канцерогенные риски здоровью детского населения, проживающего на изучаемых территориях города, при употреблении питьевых вод находились в диапазоне от  $1,5 \cdot 10^{-6}$  до  $6,0 \cdot 10^{-4}$  (медиана:  $4,9 \cdot 10^{-5}$ ; 10-е и 90-е процентиля –  $3,0 \cdot 10^{-5}$  и  $6,7 \cdot 10^{-5}$  соответственно), что по медиане и 90-му перцентилю относится ко второму диапазону в соответствии с Р 2.1.10.1920–04 – предельно допустимый риск (табл. 2). Суммарные канцерогенные риски здоровью взрослого населения в 2018 г. находились в диапазоне от  $2,0 \cdot 10^{-5}$  до  $4,5 \cdot 10^{-4}$  (медиана:  $1,0 \cdot 10^{-4}$ ; 10-е и 90-е процентиля –  $1,3 \cdot 10^{-5}$  и  $1,4 \cdot 10^{-4}$  соответственно), что по медиане и 90-му перцентилю соответствует третьему диапазону (индивидуальный риск в течение всей жизни в диапазоне от  $1 \cdot 10^{-4}$  до  $1 \cdot 10^{-3}$ ), который приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения в целом.

В 2019 г. соответствующие медианные значения индивидуального канцерогенного риска для взрослого и детского населения составляли  $1,4 \cdot 10^{-4}$  и  $6,4 \cdot 10^{-5}$  соответственно, что не отличалось статистически достоверно от результатов 2018 г. ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что в 2018–2019 гг. во всех внутригородских районах индивидуальные канцероген-

ные риски были обусловлены преимущественно влиянием мышьяка (табл. 3). В 2018 г. в трех исследованных районах (пос. Красная Глинка в Красноглинском районе, Промышленный и Кировский районы) вклад в суммарный индекс опасности вносил свинец. Медиана уровня индивидуального риска, обусловленного влиянием этого загрязнителя, составила  $5,9 \cdot 10^{-7}$  (пренебрежимо малые уровни риска) и  $1,3 \cdot 10^{-6}$  (второй диапазон) для детей до 18 лет и взрослых соответственно. В 2019 г. свинец обнаруживался в пробах из пос. Красная Глинка и Советского района в концентрациях, обуславливающих медианный индивидуальный канцерогенный риск на уровне  $7,2 \cdot 10^{-7}$  для детей и  $1,6 \cdot 10^{-6}$  для взрослых старше 18 лет. Кроме этого, в 2019 г. в одной пробе из пос. Красная Глинка был обнаружен кадмий в концентрации, обуславливающей медианный уровень канцерогенного риска  $2,0 \cdot 10^{-6}$  и  $4,2 \cdot 10^{-6}$  (второй диапазон) для детей и взрослых старше 18 лет соответственно.

Проведена оценка риска развития неканцерогенных эффектов у населения внутригородских территорий г.о. Самары при употреблении питьевой водопроводной воды по тем же химическим веществам.

Полученные данные расчетов риска неканцерогенных эффектов превышают допустимые значения опасности: для взрослых и детей медиана индекса опасности (диапазон) в 2018 г. составляла 1,032

Таблица 3

Концентрации мышьяка, свинца, кадмия в исследованных пробах питьевой воды и уровни индивидуальных канцерогенных рисков, обусловленного влиянием этих контаминантов в 2018–2019 гг.

Район, год		CR (дети до 18 лет)				CR (взрослые)			
		As	Pb	Cd	Σ	As*	Pb	Cd	Σ
1	2018	5,34E-05	–	–	5,34E-05	1,14E-04	–	–	1,14E-04
	2019	6,49E-05	–	–	6,49E-05	1,39E-04	–	–	1,39E-04
2	2018	3,29E-05	–	–	3,29E-05	7,05E-05	–	–	7,05E-05
	2019	6,41E-05	–	–	6,41E-05	1,37E-04	–	–	1,37E-04
3	2018	6,74E-05	–	–	6,74E-05	1,44E-04	–	–	1,44E-04
	2019	6,41E-05	–	–	6,41E-05	1,37E-04	–	–	1,37E-04
4	2018	4,52E-05	–	–	4,52E-05	9,69E-05	–	–	9,69E-05
	2019	9,53E-05	–	–	9,53E-05	2,04E-04	–	–	2,04E-04
5	2018	2,96E-05	–	–	2,96E-05	6,34E-05	–	–	6,34E-05
	2019	3,53E-05	–	–	3,53E-05	7,57E-05	–	–	7,57E-05
6	2018	2,10E-04	5,92E-07	–	2,10E-04	4,49E-04	1,27E-06	–	4,50E-04
	2019	4,03E-05	1,13E-06	1,98E-06	4,34E-05	8,63E-05	2,43E-06	4,24E-06	9,30E-05
7	2018	4,11E-05	–	–	4,11E-05	8,81E-05	–	–	8,81E-05
	2019	2,79E-05	–	–	2,79E-05	5,99E-05	–	–	5,99E-05
8	2018	4,60E-05	–	–	4,60E-05	9,86E-05	–	–	9,86E-05
	2019	6,49E-05	–	–	6,49E-05	1,39E-04	–	–	1,39E-04
9	2018	6,41E-05	5,67E-07	–	6,47E-05	1,37E-04	1,21E-06	–	1,39E-04
	2019	3,53E-05	–	–	3,53E-05	7,57E-05	–	–	7,57E-05
10	2018	8,22E-06	1,13E-06	–	9,35E-06	1,76E-05	2,43E-06	–	2,00E-05
	2019	1,64E-05	–	–	1,64E-05	3,52E-05	–	–	3,52E-05
11	2018	5,10E-05	–	–	5,10E-05	1,09E-04	–	–	1,09E-04
	2019	1,73E-04	3,08E-07	–	1,74E-04	3,72E-04	6,62E-07	–	3,72E-04
12	2018	5,84E-05	–	–	5,84E-05	1,25E-04	–	–	1,25E-04
	2019	7,23E-05	–	–	7,23E-05	1,55E-04	–	–	1,55E-04

Примечание: 1 – Железнодорожный район; 2 – Куйбышевский район; 3 – Куйбышевский район (Волгарь); 4 – Красноглинский район (Новая Самара); 5 – Красноглинский район (Кошелев); 6 – Красноглинский район (пос. Красная Глинка); 7 – Самарский район; 8 – Ленинский район; 9 – Промышленный район; 10 – Кировский район; 11 – Советский район; 12 – Южный город.

(0,384–3,024) и 2,407 (0,895–7,055) соответственно, в 2019 г. – 1,055 (0,464–2,323) и 2,462 (1,082–5,419) соответственно.

Суммарный уровень неканцерогенного риска для детей превышал допустимые пределы в 2018 г. в 11 из 12 исследуемых территорий (медиана индекса опасности 2,407, диапазон 0,895–7,055), наиболее высокое значение было зафиксировано в пос. Красная Глинка (7,055). Отмечено превышение допустимых пределов коэффициентов опасности поражения критических органов и систем (центральной нервной системы, диапазон 0,293–5,476; кожи – 0,236–6,054; сердечно-сосудистой системы – 0,225–5,475 и почек – 0,341–1,44).

Наибольший вклад внес мышьяк, содержание которого во всех районах, кроме Кировского, превышало референтную дозу (медиана превышения 1,385 (диапазон 1,065–5,434)) (табл. 4). В трех районах коэффициент опасности нефтепродуктов превышал допустимые значения уровня риска: Куйбышевский район – 1,065, Ленинский район – 1,215, Промышленный район – 1,440. Еще в двух участках значения канцерогенного риска находились в диапазоне от 0,8 до 1,0: Красноглинский район – Новая Самара и Кошелев. В районах с водоснабжением из подземных водоисточников индивидуальные коэффициенты опасности сульфатов, ионов аммония,

нитритов и нитратов достоверно превышали соответствующие значения в районах с водоснабжением из поверхностных водоисточников ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Уровни неканцерогенного риска, связанные с железом, у детей в 2018 г. составляли менее 0,1, за исключением двух территорий (Куйбышевский район и пос. Красная Глинка), в которых значения составили 0,107 и 0,620 соответственно. Коэффициенты опасности остальных химических веществ (медь, цинк, кадмий, свинец) составляли менее 0,1.

У взрослого населения в 2018 г. суммарные уровни неканцерогенного риска были более 0,8, за исключением пробы из Кировского района, где суммарный индекс опасности составил 0,384. Максимальное значение индекса опасности также было отмечено для проб воды из пос. Красная Глинка (3,024), в остальных районах значения этого показателя были менее 1,5. Превышение ПДК опасности поражения критических органов и систем отмечалось для центральной нервной системы (диапазон 0,125–2,347), кожи (0,101–2,595), сердечно-сосудистой системы (0,096–2,347).

Как и у детей, наибольший вклад в суммарный уровень неканцерогенного риска вносят мышьяк (медиана 0,539, диапазон 0,091–2,329) и нефтепродукты (медиана 0,342, диапазон 0,146–0,617), а в районах

с водоснабжением из подземных водоисточников значительный вклад также связан с сульфатами и нитратами (табл. 4).

В 2019 г. суммарный уровень неканцерогенного риска у детей во всех районах превышал допустимый и находился на уровне 2018 г. (медиана 2,462, диапазон 1,082–5,419). Суммарный уровень неканцерогенного риска здоровью взрослых превышал допустимые пределы в 10 из проанализированных внутригородских территорий. Как и в 2018 г., превышение ПДК опасности поражения критических органов и систем отмечалось для центральной нервной системы (диапазон 0,426–4,518 для детей и 0,182–1,935 для взрослых), кожи (0,481–4,562 и 0,206–1,954 соответственно), сердечно-сосудистой системы (0,435–4,521 и 0,26–2,007 соответственно).

Результаты оценки коэффициентов опасностей химических веществ, вносящих наибольший вклад в суммарный уровень риска (мышьяк и нефтепродукты) соответствовали результатам 2018 г. (табл. 5). В районах с подземными водоисточниками также значительный вклад в суммарный риск здоровью детей и взрослых вносили сульфаты и нитраты. Следует отметить более выраженный разброс значений индивидуальных рисков, связанных

с сульфатами и соединениями азота, в районах с подземным водоснабжением, в отличие от поверхностных водоисточников, что, по-видимому, отражает определяющее влияние на качество питьевой воды по этим показателям характеристик воды в местах водозабора, а не состояния водопроводящей сети.

В двух районах в 2019 г. (Железнодорожный и Куйбышевский) уровень неканцерогенного риска здоровью детей, связанный с наличием в воде железа, превышал 0,1. В одном участке (пос. Красная Глинка) уровень неканцерогенного риска здоровью детей в связи с наличием кадмия составлял 0,121. Значения остальных индивидуальных рисков химических веществ для детей и взрослых не превышали 0,1.

Несмотря на сохраняющееся неблагоприятное состояние питьевой воды в отношении неканцерогенных рисков здоровью населения, следует отметить улучшение значений коэффициентов опасности в некоторых районах (пос. Красная Глинка), а также снижение рисков, связанных с нитритами, ионами аммония, что, возможно, свидетельствует об изменчивости качества воды под влиянием различных факторов и его изменении во времени.

Таблица 4

Суммарные индексы неканцерогенных рисков и по приоритетным веществам у детей и взрослых

Показатель	2018 г.		2019 г.	
	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые
<i>Мышьяк</i>				
Медиана	1,257	0,539	1,662	0,712
Диапазон	0,213–5,434	0,091–2,329	0,426–4,496	0,182–1,926
10-й перцентиль	0,767	0,329	0,725	0,310
90-й перцентиль	1,747	0,749	2,472	1,059
<i>Нефтепродукты</i>				
Медиана	0,797	0,342	0,448	0,192
Диапазон	0,341–1,440	0,146–0,617	0,320–1,619	0,137–0,694
10-й перцентиль	0,354	0,152	0,320	0,137
90-й перцентиль	1,215	0,521	0,852	0,365
<i>Суммарный коэффициент</i>				
Медиана	2,407	1,032	2,462	1,055
Диапазон	0,895–7,055	0,384–3,024	1,082–5,416	0,464–2,323
10-й перцентиль	1,8588	0,796	1,365	0,585
90-й перцентиль	3,357	1,439	3,937	1,687

Таблица 5

Характеристика индексов неканцерогенных рисков по некоторым химическим веществам в зависимости от источников водоснабжения

Показатель	2018 г.				2019 г.			
	Дети		Взрослые		Дети		Взрослые	
	Подземные	Поверхностные	Подземные	Поверхностные	Подземные	Поверхностные	Подземные	Поверхностные
Сульфаты	0,222 ± 0,067	0,035 ± 0,009	0,095 ± 0,029	0,015 ± 0,0004	0,141 ± 0,090	0,040 ± 0,008	0,061 ± 0,039	0,017 ± 0,003
Ионы аммония	0,033 ± 0,005	0,013 ± 0,003	0,014 ± 0,002	0,006 ± 0,001	0,010 ± 0,004*	0,009 ± 0,005*	0,010 ± 0,010*	0,004 ± 0,002*
Нитриты	0,092 ± 0,08	0,001 ± 0,00	0,039 ± 0,034	0,00 ± 0,00	0,023 ± 0,023	0,001 ± 0,00	0,157 ± 0,077	0,00 ± 0,00
Нитраты	0,268 ± 0,034	0,075 ± 0,008	0,115 ± 0,015	0,032 ± 0,003	0,367 ± 0,180	0,190 ± 0,017	0,157 ± 0,077	0,081 ± 0,007

Следовательно, существует вероятность развития у населения неканцерогенных эффектов в результате употребления питьевой водопроводной воды систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения.

Таким образом, согласно результатам проведенной оценки коэффициентов опасности по каждому из исследуемых веществ и суммарного индекса опасности, значительный вклад в развитие канцерогенных и неканцерогенных эффектов при длительном употреблении исследуемых образцов питьевой водопроводной воды вносят мышьяк, свинец и нефтепродукты.

Согласно анализу литературных данных, в последнее время проблема загрязнения подземных и поверхностных вод соединениями мышьяка приобрела общемировые масштабы, и на текущий момент мышьяк рассматривается как наиболее серьезное и опасное неорганическое загрязнение питьевой воды. Широкое распространение соединений мышьяка в природных водах связано с влиянием различных факторов как природного, так и антропогенного происхождения [7–12]. Значительный вклад в загрязнение подземных вод соединениями мышьяка вносит природное геохимическое выщелачивание грунтов. Поверхностные воды могут содержать невысокие, однако обнаруживаемые (от 10 до 60 % от общего количества мышьяка) концентрации мышьяка, в том числе в виде органических форм, таких как монометиларсенаты и диметиларсенаты [12].

Основными антропогенными источниками поступления соединений мышьяка в природные воды являются: шахтная индустрия, фармацевтическая промышленность, предприятия по производству стекла и керамики, пестицидов, гербицидов, красок, деревообрабатывающие, нефтеперерабатывающие предприятия, а также предприятия по выплавке металлов, сплавов и др. [7–12].

Наибольшую опасность для здоровья людей представляет наличие мышьяка в питьевой воде [7, 10]. Обычно это обнаруживается при длительном потреблении воды, содержащей неорганические соединения мышьяка в незначительных концентрациях. С наличием мышьяка связывают ряд хронических заболеваний: онкологические болезни мочевого пузыря, почек и легких, болезни кровеносных сосудов, нижних конечностей, ступней и кожи, а также, возможно, диабет, гипертония, репродуктивные расстройства и нарушения умственного развития детей [7–16]. Имеются данные, показывающие возможную связь между наличием мышьяка в питьевой воде и развитием эндемического зоба [13, 14].

Приблизительно один человек из 100, в течение продолжительного периода потребляющих воду с содержанием мышьяка  $0,05 \text{ мг/дм}^3$ , может умереть от онкологического заболевания. Это количество достигает 10 % в тех случаях, когда концентрация мышьяка превышает  $0,05 \text{ мг/дм}^3$  [7].

На основании коэффициентов опасности по мышьяку можно предположить его вклад в риск раз-

вития ряда хронических заболеваний у населения г. Самары. Следует отметить, что это предположение согласуется с выявленной ранее сотрудниками НИИ гигиены и экологии человека ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России причинно-следственной связью заболеваемости детей и подростков г. Самары злокачественными новообразованиями с загрязнением почвы, а именно с наличием мышьяка, кадмия, цинка и нефтепродуктов<sup>6</sup>. Отчасти это подтверждается результатами исследований, проведенных в Удмуртской республике [17]. В то же время следует отметить, что содержание мышьяка во всех пробах не превышало предельно допустимой концентрации ( $0,05 \text{ мг/дм}^3$ ).

Значимость вклада алиментарно поступающего мышьяка в формирование суммарного коэффициента опасности неканцерогенных эффектов для здоровья населения г. Самары показана в недавнем анализе рисков здоровью трудоспособного населения, обусловленного контаминацией пищевых продуктов [18].

Свинец, другой приоритетный загрязнитель в отношении канцерогенного риска, наряду с мышьяком, отнесен Всемирной организацией здравоохранения к 10 химическим веществам, вызывающим основную обеспокоенность в области общественного здравоохранения и требующих действий со стороны государств-членов для того, чтобы защитить здоровье трудящихся, детей и женщин детородного возраста. В эпидемиологических исследованиях показано, что свинец может несколько увеличивать риск развития рака легких, желудка и мозга [19]. Тем не менее его содержание во всех пробах не превышало ПДК, а обусловленный им уровень канцерогенного риска относился к первому или второму диапазону (пре-небрежимо малый или предельно допустимый риск).

Высокие концентрации нефтепродуктов ассоциируются с риском развития острой и хронической почечной недостаточности [20, 21]. В связи с этим можно сделать предположение о влиянии нефтепродуктов на заболеваемость болезнями мочеполовой системы в г. Самаре, однако необходимы дополнительные популяционные исследования.

Суммарные уровни канцерогенного и неканцерогенного риска, обусловленные загрязнением питьевой воды, отчасти могут вносить вклад в заболеваемость населения, однако следует учитывать многостороннее влияние окружающей среды, в том числе атмосферного воздуха, а также контаминантов, поступающих с продуктами питания.

Полученные нами данные согласуются с результатами анализа риска здоровью населения, проведенного Управлением Роспотребнадзора по Самарской области по данным социально-гигиенического мониторинга за 2013–2017 гг. [22].

Следует подчеркнуть, что ограничением исследования является небольшое количество проб, не позволяющее репрезентативно оценить уровни канцеро-

<sup>6</sup> Отчет по научно-исследовательской работе «Комплексный подход к оценке эколого-гигиенической безопасности территории города Самары»: № госрегистрации 01201457241 / О.В. Сазонова, И.Ф. Сухачева, Н.И. Дроздова [и др.]. – Самара: ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2014. – 261 с.



генных и неканцерогенных рисков для всего населения г. Самары. Другим ограничением является непродолжительный период наблюдения, который не позволяет оценить сохранение рассчитанных уровней риска в многолетней динамике. Тем не менее полученные результаты уже свидетельствуют о превышении допустимых значений рисков для части населения города. Представляется актуальным проведение более масштабных контролируемых исследований с вовлечением нескольких регионов для оценки значимости выявленных факторов для заболеваемости населения.

**Выводы.** В настоящем исследовании проведена оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков на основании фактических данных о качестве питьевой воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения.

В ходе исследования установлено, что максимальный суммарный коэффициент опасности неканцерогенных эффектов обусловлен поступлением мышьяка и нефтепродуктов. Оценка канцерогенных рисков, обусловленных поступлением контаминан-

тов с питьевой водой, показала, что суммарный уровень риска здоровью детей до 18 лет по медиане соответствует второму диапазону, а суммарные канцерогенные риски здоровью взрослого населения – третьему диапазону, который приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения в целом. В то же время следует подчеркнуть, что содержание мышьяка во всех пробах не превышало гигиенический норматив. Широкая распространенность соединений мышьяка в природных водах, а также их высокая опасность для здоровья человека при сравнительно невысоких концентрациях в питьевой воде обуславливают актуальность исследований по разработке эффективных и экономически целесообразных методов очистки воды от соединений данного элемента.

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

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

### Список литературы

1. Макошко А.А., Матешева А.В. О тенденциях распространенности экологически обусловленных заболеваний вследствие техногенного загрязнения атмосферы // *Инновации*. – 2012. – Т. 10, № 168. – С. 98–105.
2. Григорьев А.И., Макошко А.А., Матешева А.В. Перспективы геомедицинских исследований в Российской академии наук // *Наука в России*. – 2012. – № 2. – С. 4–12.
3. Оценка риска здоровью населения, связанного с качеством питьевой воды / Т.К. Валеев, Р.А. Сулейманов, О.А. Орлов, З.Б. Бактыбаева, Н.Р. Рахматуллин // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2016. – Т. 282, № 9. – С. 17–19.
4. Иванов А.В., Тафеева Е.А., Давлетова Н.Х. Современные представления о влиянии качества питьевой воды на состояние здоровья населения // *Вода, химия и экология*. – 2012. – № 3. – С. 48–53.
5. Малкова М.А., Вождаева М.Ю., Кантор Е.А. Оценка канцерогенного риска здоровью населения, связанного с качеством питьевой воды водозаборов поверхностного и инфильтрационного типов // *Вода и экология: проблемы и решения*. – 2018. – Т. 73, № 1. – С. 59–64.
6. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.А. Панфилова, А.А. Рыбакова, Ф.М. Абдулхабирова, Ф.А. Бостанова // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 14–20.
7. Arsenic in Drinking Water. NRC. – Washington: National Research Council, 1999. – P. 330.
8. Ravenscroft P., Brammer H., Richards K. Arsenic Pollution: A Global Synthesis // *Environment International*. – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 647–654. DOI: 10.1002/9781444308785
9. Мельник Л.А., Бабак Ю.В., Гончарук В.В. Проблемы удаления соединений мышьяка из природных вод в процессе баромембранной обработки // *Химия и технология воды*. – 2012. – Т. 34, № 3. – С. 273–282.
10. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study / M. Argos, T. Kalra, P.J. Rathouz, Y. Chen, B. Pierce, F. Parvez, T. Islam, A. Ahmed [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376, № 9737. – P. 252–258. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 60481-3
11. Flanagan S.V., Johnston R.B., Zheng Y. Arsenic in tube well water in Bangladesh: health and economic impacts and implications for arsenic mitigation // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2012. – Vol. 1, № 90 (11). – P. 839–846. DOI: 10.2471/BLT.11.101253
12. Tolins M., Ruchirawat M., Landrigan P. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure // *Ann Glob Health*. – 2014. – Vol. 80, № 4. – P. 303–314. DOI: 10.1016/j.aogh.2014.09.005
13. Ingenbleek Y., De Visscher M. Hormonal and nutritional status: Critical conditions for endemic goiter epidemiology? // *Metabolism*. – 1979. – Vol. 28, № 1. – P. 9–19. DOI: 10.1016/0026-0495 (79) 90162-8
14. Sharif H.M., Begum F. Comparison of Urinary Iodine, Urinary Arsenic, Radioiodine Uptake, Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and Free Thyroxine (FT4) Levels, Between Experimental Group with Simple Diffuse Goiter and Control Group // *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – № 7. – P. 89–98. DOI: 10.3329/dujps.v7i1.1224
15. Farzan S.F., Karagas M.R., Chen Y. In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease // *Toxicol Appl Pharmacol*. – 2013. – Vol. 272, № 2. – P. 384–390. DOI: 10.1016/j.taap.2013.06.030
16. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis / R. Quansah, F.A. Armah, D.K. Essumang, I. Luginaah, E. Clarke, K. Marfoh, S.J. Cobbina, E. Nketiah-Amponsah [et al.] // *Environ Health Perspect*. – 2015. – Vol. 123, № 5. – P. 412–421. DOI: 10.1289/ehp.1307894
17. Янников И.М., Мечин А.Б. Яд для экологии: мышьяк в почвах Удмуртии превышает допустимые концентрации // *Промышленная экологическая безопасность, охрана труда*. – 2013. – Т. 80, № 6. – С. 28–31.
18. Комплексный подход к оценке алиментарно-обусловленных рисков здоровью трудоспособного населения / Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, Л.М. Бородина, М.Ю. Гаврюшин // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2019. – № 77. – С. 3–7.

19. Steenland K., Boffetta P. Lead and cancer in humans: where are we now? // Am. J. Ind. Med. – 2000. – Vol. 38, № 3. – P. 295–299. DOI: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<295::aid-ajim8>3.0.co;2-l

20. Screening for kidney disease in an oil producing community in Nigeria: A pilot study / U.H. Okafor, S. Ahmed, O. Arigbodi, S. Idogun, E.I. Unuigbo // Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 781–786. DOI: 10.4103/1319-2442.185257

21. Okoye O. Environmental Exposure to Crude Oil: A Potential Risk for Chronic Kidney Disease (CKD) in Disadvantaged Countries // West. Afr. J. Med. – 2019. – Vol. 36, № 2. – P. 144–157.

22. Цунина Н.М., Жернов Ю.В. Оценка риска здоровью населения г. Самары, связанного с химическим загрязнением питьевой воды // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 11 (308). – С. 22–26.

*Анализ риска здоровью населения, обусловленного загрязнением питьевой воды (опыт Самарской области) / О.В. Сазонова, А.К. Сергеев, Л.В. Чупахина, Т.К. Рязанова, Т.В. Судакова // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 41–51. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.04*

UDC 614.777 + 613.31 (045)

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.04.eng

Read  
online



Research article

## ANALYZING HEALTH RISKS CAUSED BY CONTAMINATED DRINKING WATER (EXPERIENCE GAINED IN SAMARA REGION)

**O.V. Sazonova<sup>1</sup>, A.K. Sergeev<sup>1</sup>, L.V. Chupakhina<sup>2</sup>, T.K. Ryazanova<sup>1</sup>, T.V. Sudakova<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

<sup>2</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in Samara Region, 1 Georgiy Mitirev lane, Samara, 443079, Russian Federation

<sup>3</sup>Samara State Technical University, 244 Molodogvardeyskaya Str., Samara, 443100, Russian Federation

*Environmental contamination is still a pressing issue, in particular, contaminated drinking water sources and contaminated drinking water from centralized communal water supply systems, since it produces negative effects on human health.*

*Our research goal was to estimate probable impacts exerted on overall morbidity in Samara by quality of drinking water taken from centralized communal water supply systems as a most significant environmental factor. Our research tasks included taking and analyzing drinking water samples from centralized communal water supply systems; calculating carcinogenic and non-carcinogenic health risks caused by analyzed chemicals.*

*To fulfill the tasks and achieve the goals, in 2018–2019 we performed sanitary-chemical analysis of drinking water quality as per 20 sanitary-chemical parameters; our research object was drinking water taken from centralized communal water supply systems in 7 districts in Samara. Obtained actual data on contamination of water taken from centralized water supply networks in Samara were used as primary basis for calculating hazard indexes and carcinogenic risk coefficients using conventional exposure scenarios.*

*In our research we revealed that maximum total non-carcinogenic hazard quotient was determined by arsenic and petroleum products introduction. Assessment of carcinogenic risks caused by contaminants in drinking water revealed that total health risk for children younger than 18 was within the second range as per its median; total carcinogenic risks for adults, within the third range. At the same time, arsenic contents did not exceed hygienic standards in all examined samples.*

© Sazonova O.V., Sergeev A.K., Chupakhina L.V., Ryazanova T.K., Sudakova T.V., 2021

**Olga V. Sazonova** – Doctor of Medical Science, Associate Professor, Director of the Prevention Medicine Institute, head of the Department for Nutritional Hygiene with a course on Children and Teenagers Hygiene (e-mail: ov\_2004@mail.ru; tel.: +7 (846) 332-70-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4130-492X>).

**Artem K. Sergeev** – Candidate of Medical Science, Head of the Office for Youth Scientific and Educational Policy, Associate Professor at the Common Hygiene Department (e-mail: artemsergeev1@mail.ru; tel.: +7 (987) 432-04-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-6630-5585>).

**Lyudmila V. Chupakhina** – Chief physician (e-mail: all@fguzsamo.ru; tel.: +7 (846) 260-37-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8945-1611>).

**Tatyana K. Ryazanova** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Leading researcher at the Laboratory for Metal-organic Carcass Polymers Synthesis at the Institute for Experimental medicine and Biotechnologies, Associate Professor at the Department for Pharmacy Management and Economy (e-mail: ryazantatyana@mail.ru; tel.: +7 (846) 332-26-53; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-8610>).

**Tat'yana V. Sudakova** – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor at the General and Non-organic Chemistry Department, Leading researcher the Laboratory for Metal-organic Carcass Polymers Synthesis at the Institute for Experimental medicine and Biotechnologies (e-mail: margo\_a69@mail.ru; tel.: +7 (846) 278-43-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-1358>).

*So, we assessed carcinogenic and non-carcinogenic risks, basing on actual data on quality of drinking water taken from centralized communal water supply systems. It seems vital to perform a wider-scale controlled study in several regions in order to assess significance of revealed factors for morbidity among population.*

**Key words:** *centralized communal water supply, carcinogenic risks, non-carcinogenic risks, sanitary-chemical analysis, ecological monitoring, petroleum products, heavy metals, drinking water.*

## References

1. Makosko A.A., Matesheva A.V. Prevalence trends of environment-related diseases due to the anthropogenic air pollution. *Innovatsii*, 2012, vol. 10, no. 168, pp. 98–105 (in Russian).
2. Grigor'ev A.I., Makosko A.A., Matesheva A.V. Perspektivy geomeditsinskikh issledovaniy v Rossiiskoi akademii nauk [Prospects of geomedical studies in the Russian Academy of Sciences]. *Nauka v Rossii*, 2012, no. 2, pp. 4–12 (in Russian).
3. Valeev T.K., Suleimanov R.A., Orlov O.A., Baktybaeva Z.B., Rakhmatullin N.R. Estimation of risk to health of the population connected with quality of potable water. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2016, vol. 282, no. 9, pp. 17–19 (in Russian).
4. Ivanov A.V., Tafeeva E.A., Davletova N.Kh. Sovremennye predstavleniya o vliyaniy kachestva pit'evoy vody na sostoyanie zdorov'ya naseleniya [Contemporary concepts on impacts exerted by drinking water quality on population health]. *Voda, khimiya i ekologiya*, 2012, no. 3, pp. 48–53 (in Russian).
5. Malkova M.A., Vozhdaeva M.Yu., Kantor E.A. Otsenka kantserogennoho riska zdorov'yu naseleniya, svyazannogo s kachestvom pit'evoy vody vodozaborov poverkhnostnogo i infiltratsionnogo tipov [Assessing carcinogenic health risks caused by quality of drinking water taken from surface and infiltration water inlets]. *Voda i ekologiya: problemy i resheniya*, 2018, vol. 73, no. 1, pp. 59–64 (in Russian).
6. Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Rybakova A.A., Abdulkhabirova F.M., Bostanova F.A. Iodine deficiency thyroid disease in the russian federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Consilium Medicum*, 2019, vol. 21, no. 4, pp. 14–20 (in Russian).
7. Arsenic in Drinking Water. NRC. Washington, National Research Council, 1999, pp. 330.
8. Ravenscroft P., Brammer H., Richards K. Arsenic Pollution: A Global Synthesis. *Environment International*, 2009, vol. 35, no. 3, pp. 647–654. DOI: 10.1002/9781444308785
9. Mel'nik L.A., Babak Yu.V., Goncharuk V.V. The problems of as compounds removal during baromembrane treatment of nature water. *Khimiya i tekhnologiya vody*, 2012, vol. 34, no. 3, pp. 273–282 (in Russian).
10. Argos M., Kalra T., Rathouz P.J., Chen Y., Pierce B., Parvez F., Islam T., Ahmed A. [et al.]. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study. *The Lancet*, 2010, vol. 376, no. 9737, pp. 252–258. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60481-3
11. Flanagan S.V., Johnston R.B., Zheng Y. Arsenic in tube well water in Bangladesh: health and economic impacts and implications for arsenic mitigation. *Bulletin of the World Health Organization*, 2012, vol. 1, no. 90 (11), pp. 839–846. DOI: 10.2471/BLT.11.101253
12. Tolins M., Ruchirawat M., Landrigan P. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann Glob Health*, 2014, vol. 80, no. 4, pp. 303–314. DOI: 10.1016/j.aogh.2014.09.005
13. Ingenbleek Y., De Visscher M. Hormonal and nutritional status: Critical conditions for endemic goiter epidemiology? *Metabolism*, 1979, vol. 28, no. 1, pp. 9–19. DOI: 10.1016/0026-0495(79)90162-8
14. Sharif H.M., Begum F. Comparison of Urinary Iodine, Urinary Arsenic, Radioiodine Uptake, Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and Free Thyroxine (FT4) Levels, Between Experimental Group with Simple Diffuse Goiter and Control Group. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, no. 7, pp. 89–98. DOI: 10.3329/dujps.v7i1.1224
15. Farzan S.F., Karagas M.R., Chen Y. In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, vol. 272, no. 2, pp. 384–390. DOI: 10.1016/j.taap.2013.06.030
16. Quansah R., Armah F.A., Essumang D.K., Luginaah I., Clarke E., Marfoh K., Cobbina S.J., Nketiah-Amponsah E. [et al.]. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 2015, vol. 123, no. 5, pp. 412–421. DOI: 10.1289/ehp.1307894
17. Yannikov I.M., Mechin A.B. Yad dlya ekologii: mysh'yak v pochvakh Udmurtii prevyshaet dopustimye kontsentratsii [Poisonous for the ecology: arsenic is found in concentrations being higher than MPC in soils in Udmurtia]. *Promyshlennaya ekologicheskaya bezopasnost', okhrana truda*, 2013, vol. 80, no. 6, pp. 28–31 (in Russian).
18. Gorbachev D.O., Sazonova O.V., Borodina L.M., Gavryushin M.Yu. A comprehensive approach to the assessment of alimentary-related risks to the health of the working population. *Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*, 2019, no. 77, pp. 3–7 (in Russian).
19. Steenland K., Boffetta P. Lead and cancer in humans: where are we now? *Am. J. Ind. Med.*, 2000, vol. 38, no. 3, pp. 295–299. DOI: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<295::aid-ajim8>3.0.co;2-l
20. Okafor U.H., Ahmed S., Arigbodi O., Idogun S., Unuigbo E.I. Screening for kidney disease in an oil producing community in Nigeria: A pilot study. *Saudi J. Kidney. Dis. Transpl.*, 2016, vol. 27, no. 4, pp. 781–786. DOI: 10.4103/1319-2442.185257
21. Okoye O. Environmental Exposure to Crude Oil: A Potential Risk for Chronic Kidney Disease (CKD) in Disadvantaged Countries. *West. Afr. J. Med.*, 2019, vol. 36, no. 2, pp. 144–157.
22. Tsunina N.M., Zhernov Yu.V. Health risk assessment of the population in samara associated with chemical contamination of drinking water. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 11 (308), pp. 22–26 (in Russian).

*Sazonova O.V., Sergeev A.K., Chupakhina L.V., Ryazanova T.K., Sudakova T.V. Analyzing health risks caused by contaminated drinking water (experience gained in Samara region). Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 41–51. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.04.eng*

Получена: 20.01.2021

Принята: 07.02.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

## ПРЕАММОНИЗАЦИЯ ВОДЫ НА ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОЧИСТНЫХ СООРУЖЕНИЯХ ВОДОПРОВОДА КРУПНОГО ГОРОДА КАК СРЕДСТВО МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

С.А. Соснина<sup>1</sup>, А.В. Мироновская<sup>1,2</sup>, Т.Н. Унгурияну<sup>1,2,3</sup>, Р.В. Бузинов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, Россия, 163000, г. Архангельск, ул. Гайдара, 24

<sup>2</sup> Северный государственный медицинский университет, Россия, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2

*В настоящее время для обеззараживания воды при водоподготовке широко применяются соединения хлора, при этом образуются токсичные хлорорганические соединения. В г. Архангельске на центральных очистных сооружениях водоснабжения была внедрена преаммонизация воды сульфатом аммония. В связи с этим оценена эффективность внедрения метода преаммонизации воды на центральных очистных сооружениях водопровода г. Архангельска.*

*В рамках исследования проанализировано качество питьевой воды на центральных очистных сооружениях водопровода до проведения преаммонизации (с января 2016 г. по июль 2017 г.) и после проведения преаммонизации (с июня 2018 г. по декабрь 2019 г.). До внедрения преаммонизации воды исследовано 14 674 пробы, после внедрения преаммонизации воды – 15 165 проб. Анализ качества воды проводился по 19 показателям. Оценка неканцерогенных эффектов при воздействии химических веществ, содержащихся в питьевой воде, до и после внедрения преаммонизации выполнена на основе расчета коэффициентов опасности и индексов опасности. Для описания содержания исследуемых показателей использованы медиана и 90-й процентиль. Выявление различий между показателями качества питьевой воды до и после внедрения преаммонизации проводилось с помощью двухвыборочного критерия Вилкоксона.*

*По результатам применения преаммонизации воды на центральных очистных сооружениях водопровода Архангельска достигнуто улучшение качества питьевой воды на втором подъеме и в распределительной сети. На втором подъеме после внедрения преаммонизации снизились концентрации алюминия – в 2,7 раза, нитратов – в 1,2 раза, хлороформа – в 3,5 раза ( $p < 0,001$ ). Общее микробное число уменьшилось в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ). В распределительной сети после внедрения преаммонизации мутность воды уменьшилась в 1,3 раза ( $p = 0,002$ ), концентрации алюминия и хлороформа уменьшились в 1,7 и в 7,3 раза соответственно ( $p < 0,001$ ). Вклад хлороформа в индексы опасности после преаммонизации снизился на 10–47 % по сравнению с водоподготовкой на основе традиционного хлорирования.*

*Внедрение предварительной аммонизации воды позволило улучшить качество работы водопроводных станций, добиться снижения эксплуатационных затрат, снизить образование побочных продуктов дезинфекции и повысить качество питьевой воды.*

**Ключевые слова:** преаммонизация воды, сульфат аммония, водоподготовка, продукты дезинфекции, хлорорганические соединения, хлороформ, качество питьевой воды, центральные очистные сооружения водопровода, Архангельск.

© Соснина С.А., Мироновская А.В., Унгурияну Т.Н., Бузинов Р.В., 2021

**Соснина Светлана Алексеевна** – ведущий специалист-эксперт отдела санитарного надзора (e-mail: stchupakova@yandex.ru; тел.: 8 (8182) 65-27-93; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-4111>).

**Мироновская Анастасия Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя; доцент кафедры гигиены и медицинской экологии (e-mail: miro\_av@mail.ru; тел.: 8 (8182) 20-57-23; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9849-2848>).

**Унгурияну Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, главный специалист-эксперт; профессор кафедры гигиены и медицинской экологии; профессор кафедры общей гигиены (e-mail: unguryanu\_tn@mail.ru; тел.: 8 (8182) 21-04-61; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8936-7324>).

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

Качество питьевой воды является одним из наиболее важных факторов, влияющих на состояние здоровья населения. Высокая техногенная нагрузка на окружающую среду приводит к загрязнению водных объектов по многим химическим, биологическим и органолептическим показателям [1–3]. Обеспечение населения качественной питьевой водой и оптимизация условий водопользования остаются актуальными задачами, несмотря на совершенствование технологий по очистке и обеззараживанию воды [3].

Высокий уровень обеззараживания питьевой воды и обеспечение санитарного состояния водоочистных сооружений достигается за счет хлорирования воды, которое является одним из важнейших этапов водоподготовки [4]. Однако процесс хлорирования сопровождается образованием побочных продуктов дезинфекции. При обработке воды хлорсодержащими реагентами образуются свыше 300 токсичных хлорорганических соединений, в основном относящиеся к тригалометанам (хлороформ, дихлорбромметан, хлордихлорметан, бромформ и другие) [4, 5]. При этом хлороформ является одним из наиболее часто встречающихся побочных продуктов дезинфекции, его концентрация значительно превышает содержание других летучих хлорорганических соединений<sup>1</sup> [6–8]. Кроме этого, даже минимальное содержание хлора в питьевой воде приводит к появлению специфического запаха, который ощущается потребителем.

Хроническая экспозиция к тригалометанам представляет серьезную опасность здоровью, так как они считаются системными токсикантами, обладают мутагенной и канцерогенной активностью [9–11], являются генотоксичными, вызывают метаболические нарушения [12], способствуют повышению уровня общей и детской заболеваемости [13]. Даже при низких уровнях содержания в питьевой воде тригалометанов, в частности хлороформа, повышается риск развития канцерогенных и общетоксических эффектов [14].

Снижение образования хлорорганических соединений в питьевой воде можно достичь с помощью метода предварительной аммонизации, то есть хлорирования воды, содержащей аммонийный азот [15]. Сущность метода заключается в том, что перед добавлением хлора в воду в нее вводят аммиак или его соли. Преимуществами преаммонизации воды являются снижение расхода хлора в 1,5–2 раза, сни-

жение специфического запаха хлора, увеличение концентрации остаточного хлора в очищенной воде, что способствует более длительному эффекту обеззараживания, которое обеспечивается за счет связанного хлора (хлораминов) [16, 17].

Опыт внедрения преаммонизации воды в Москве, Санкт-Петербурге, Хабаровске, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде показал положительное влияние данного метода водоподготовки на качество питьевой воды, подаваемой населению, преимущественно за счет снижения содержания побочных продуктов хлорирования [4, 18–21].

Настоящее исследование выполнено на территории г. Архангельска, который является административным центром Архангельской области и относится к территориям Арктической зоны<sup>2</sup>. Основным источником централизованного водоснабжения в г. Архангельске является река Северная Двина и ее протоки, на которых эксплуатируется 10 водопроводных сооружений. Для реки Северная Двина характерна низкая температура воды, малая минерализация и содержание фтора, небольшая общая жесткость, значительные колебания мутности, высокая цветность и окисляемость<sup>3</sup>.

Высокая цветность речной воды, достигающая 180° в районе водозабора, обусловлена содержанием гуминовых веществ природного происхождения, а также сбросом сточных вод АО «Архангельский целлюлозно-бумажный комбинат», доля которого в общем объеме сбросов загрязненных сточных вод в пределах всей зоны санитарной охраны водоисточника составляет не менее 60 %<sup>4</sup>. Кроме этого, выпуск неочищенных или недостаточно очищенных сточных и ливневых вод осуществляют канализационными очистными сооружениями Архангельска, неканализованным жилым фондом, предприятиями речного и железнодорожного транспорта.

При анализе качества воды в реке Северная Двина в районе г. Архангельска установлено, что удельный вес исследованных проб за 2017–2019 гг., не соответствующих гигиеническим нормативам по микробиологическим и санитарно-химическим показателям, составил 48,8 и 56,3 % соответственно, что выше аналогичных показателей по Российской Федерации в 2–3 раза. Удельный вес проб питьевой воды на территории г. Архангельска, исследованных за

<sup>1</sup> Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 470 p.

<sup>2</sup> О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации: Указ Президента РФ № 296 от 02.05.2014 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_162553/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162553/) (дата обращения: 14.03.2021).

<sup>3</sup> Гигиена питьевой воды: учебное пособие / М.Х. Шпрага, И.И. Бобун, А.В. Мироновская, Л.И. Кудря, Т.А. Гордиенко, Т.Н. Унгурану. – 3-е изд. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – 224 с.

<sup>4</sup> Об утверждении перечня объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду, относящихся к I категории, вклад которых в суммарные выбросы, сбросы загрязняющих веществ в Российской Федерации составляет не менее чем 60 процентов: Приказ Минприроды России от 18.04.2018 N 154 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_301627/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_301627/) (дата обращения: 14.03.2021).

2017–2019 гг., не соответствующих гигиеническим нормативам по микробиологическим и санитарно-химическим показателям, составил 6,3 и 30,7 % соответственно, что в 2,5 раза выше аналогичных показателей в целом по Российской Федерации<sup>5</sup>. При оценке мониторинга качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения на территориях, отнесенных к Арктической зоне Российской Федерации, показано, что одним из приоритетных загрязнителей питьевой воды на территории Архангельской области является хлороформ [22]. Таким образом, для повышения качества питьевой воды, подаваемой населению г. Архангельска, требуется проведение модернизации системы водоочистки.

Преаммонизация воды была внедрена на центральных очистных сооружениях водопровода (ЦОСВ), которые подают воду 77 % населения г. Архангельска. В 2017 г. МУП «Водоканал» разработал согласованную с Управлением Роспотребнадзора по Архангельской области программу проведения опытно-промышленных испытаний технологии аммонизации воды, направленной на снижение содержания в питьевой воде хлорорганических производных в результате ее хлорирования. В период с августа 2017 г. по май 2018 г. проведены лабораторные и опытно-промышленные испытания по внедрению технологии аммонирования воды с использованием сульфата аммония. С июня 2018 г. преаммонизация воды на ЦОСВ была введена на постоянной основе.

**Цель исследования** – оценить эффективность внедрения метода преаммонизации воды на центральных очистных сооружениях водопровода г. Архангельска.

**Материалы и методы.** В рамках исследования проанализировано качество питьевой воды после водоподготовки на ЦОСВ до проведения преаммонизации (с января 2016 г. по июль 2017 г.) и после проведения преаммонизации (с июня 2018 г. по декабрь 2019 г.). До внедрения преаммонизации воды исследовано 14 674 пробы, после внедрения преаммонизации – 15 165 проб. Население под воздействием составило 273 624 человека. Оценка эффективности внедрения преаммонизации проведена по данным производственного лабораторного контроля, проводимого организацией, эксплуатирующей ЦОСВ на станциях второго подъема, непосредственно после водоподготовки и в контрольных точках на распределительной сети, а также по результатам надзорных мероприятий Управления Роспотребнадзора по Архангельской области и протоколам лабораторных исследований качества питьевой воды, проведенных

ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области» в рамках социально-гигиенического мониторинга. Проанализированы данные организаций (МУП «Водоканал» и ООО «РВК-Архангельск»), эксплуатирующих ЦОСВ, расходование реагентов до и после введения преаммонизации.

На основе указанных материалов создана база данных исследований качества питьевой воды, подаваемой с ЦОСВ, по органолептическим, санитарно-химическим и микробиологическим показателям. Анализ качества воды осуществлялся по 19 показателям: органолептические (запах при 20 °С, цветность, мутность), обобщенные (водородный показатель, окисляемость перманганатная, общая минерализация), неорганические (алюминий, железо, хлориды, сульфаты, аммиак, нитриты, нитраты), химические вещества, образующиеся в процессе обработки воды (хлороформ, хлор остаточный свободный, хлор остаточный связанный) и микробиологические (общие колиформные бактерии, термотолерантные колиформные бактерии, общее микробное число).

Оценка неканцерогенных эффектов при воздействии химических веществ, содержащихся в питьевой воде, до и после внедрения преаммонизации выполнена на основе расчета коэффициентов опасности ( $HQ$ ) и индексов опасности ( $HI$ ) для веществ с однонаправленным механизмом действия. Коэффициенты опасности были рассчитаны для алюминия, железа, аммиака, нитритов, нитратов и хлороформа на уровне их медианных концентраций. Для расчета дозы поступления химических веществ с питьевой водой использовалось стандартное значение водопотребления 2 л в сутки для взрослого человека массой 70 кг. Значения  $HQ$  и  $HI$  менее 1,0 рассматривались как минимальные уровни риска<sup>6</sup>.

Для описания содержания исследуемых показателей использована медиана ( $Me$ ) и 90-й перцентиль ( $P_{90}$ ). Выявление различий между показателями качества питьевой воды до и после внедрения преаммонизации проводилось с помощью двухвыборочного критерия Вилкоксона. За критический уровень статистической значимости принималось  $p$ , равное 0,05. Статистический анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения STATA 14.2.

**Результаты и их обсуждение.** В настоящее время водоснабжение г. Архангельска через ЦОСВ осуществляется ООО «РВК-Архангельск» (до 20.12.2018 г. – МУП «Водоканал»). ЦОСВ состоят из двух станций по очистке воды (станции № 2, 3) на которых проходит подготовка и обеззараживание

<sup>5</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.; О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Архангельской области в 2019 году: Государственный доклад / под ред. Р.В. Бузинова. – Архангельск, 2020. – 148 с.

<sup>6</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

воды, далее вода подается в резервуар чистой воды. Производительность ЦОСВ в среднем составляет 130–140 тысяч м<sup>3</sup>/сут.

На ЦОСВ используются два метода очистки воды: на станции № 2 – метод коагуляции в свободном объеме, на станции № 3 – метод коагуляции в фильтрующем слое. В процессе водоподготовки на станции № 2 вода из реки Северная Двина поступает в смеситель вихревого типа, далее – в водоводы, где вводится сульфат аммония, с помощью которого свободный хлор переходит в связанный. После этого для первичного обеззараживания в воду подается гипохлорит натрия, а также кальцинированная сода, коагулянт, флокулянт. Отношение аммонийного азота к активному хлору 1:4. Далее вода, смешанная с реагентами, через камеры реакции поступает на скорые фильтры, затем подвергается вторичному обеззараживанию и поступает в резервуары чистой питьевой воды.

В процессе водоподготовки на станции № 3 вода из реки Северная Двина подается в контактную камеру, в которую вводится раствор сульфата аммония, далее дозируется гипохлорит натрия (первичное хлорирование) и коагулянт. После выхода из контактной камеры вода смешивается

с флокулянт. Затем вода поступает на префильтры (контактные осветлители) для контактной коагуляции. В осветленную воду дополнительно вводится микродоза флокулянта. Далее в воду подаются вторая доза гипохлорита натрия и раствор кальцинированной соды. После скорых фильтров очищенная вода подвергается заключительному обеззараживанию и направляется в резервуары чистой питьевой воды, где смешивается с водой, поступающей со станции № 2.

**Оценка качества воды на втором подъеме ЦОСВ.** Сравнительная оценка качества питьевой воды, отобранной на втором подъеме ЦОСВ, на уровне средних значений показателей выявила повышение цветности в 1,1 раза ( $p = 0,027$ ) и увеличение концентрации аммиака (по азоту) в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ). При этом значения цветности и содержания аммиака на уровне медианы не превышали ПДК (табл. 1).

Качество питьевой воды на втором подъеме ЦОСВ на уровне медианы по таким показателям, как запах, мутность, водородный показатель, окисляемость перманганатная, железо и нитриты, после внедрения преаммонизации не изменилось ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

Результаты лабораторных испытаний качества питьевой воды на втором подъеме ЦОСВ г. Архангельска

Показатель	До преаммонизации		После преаммонизации		p	Норматив <sup>7</sup>
	Me	P <sub>90</sub>	Me	P <sub>90</sub>		
Органолептические показатели						
Запах при 20 °С, баллы	1	2	1	2	0,466	2
Цветность, градусы	12	18	13	21	0,027	20
Мутность, мг/л (по каолину)	0,58	1,10	0,58	0,62	0,106	1,5
Обобщенные показатели						
Водородный показатель, единицы pH	6,9	7,4	6,8	7,3	0,742	6–9
Окисляемость перманганатная, мг/л	4,1	5,0	4,3	5,0	0,369	5
Общая минерализация (сухой остаток), мг/л	268	362	209	322	0,008	1000
Неорганические вещества						
Алюминий (Al (3+)), мг/л	0,32	0,46	0,12	0,24	< 0,001	0,5
Железо (Fe, суммарно), мг/л	0,1	0,14	0,1	0,15	0,107	0,3
Хлориды (по CL), мг/л	16,05	20,3	9,7	13,8	< 0,001	350
Сульфаты (SO <sub>4</sub> ), мг/л	77,9	116,4	83,3	113,5	0,650	500
Аммиак (по азоту)	0,10	0,38	0,38	0,60	< 0,001	2,0
Нитриты (по NO <sub>2</sub> ), мг/л	0,02	0,02	0,02	0,03	0,014	3,0
Нитраты (по NO <sub>3</sub> ), мг/л	0,55	1,44	0,45	1,04	0,024	45
Химические вещества, образующиеся в процессе водоподготовки						
Хлороформ, мг/л	0,07	0,11	0,02	0,02	< 0,001	0,2
Хлор остаточный свободный, мг/л	0,94	1,17	0,05	0,27	0,317	не нормируется
Хлор остаточный связанный, мг/л	0,59	0,95	1,16	1,40	0,317	0,8–1,2
Микробиологические показатели						
ОКБ, число бактерий в 100 мл	0	0	0	0	x	отсутствие
ТКБ, число бактерий в 100 мл	0	0	0	0	x	отсутствие
ОМЧ, число образующих колонии бактерий в 1 мл	0,03	0,41	0	0,26	< 0,001	не более 50

<sup>7</sup> СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения. – М.: Минздрав России, 2002. – 103 с.



Таблица 2

Результаты лабораторных испытаний качества питьевой воды в распределительной сети, подаваемой населению с ЦОСВ г. Архангельска

Показатель	До преаммонизации		После преаммонизации		p	Норматив <sup>6</sup>
	Me	P <sub>90</sub>	Me	P <sub>90</sub>		
Органолептические показатели						
Запах при 20 °С, баллы	1	1,3	1	1,3	0,114	2
Цветность, градусы	15	20	18	23	<0,001	20
Мутность, мг/л (по каолину)	0,86	1,47	0,66	1,02	0,002	1,5
Обобщенные показатели						
Водородный показатель, единицы pH	6,9	7,4	6,9	7,3	0,684	6–9
Окисляемость перманганатная, мг/л	4,1	5,2	4,4	4,8	0,547	5
Общая минерализация (сухой остаток), мг/л	277	363	199	310	0,023	1000
Неорганические вещества						
Алюминий (Al (3+)), мг/л	0,25	0,42	0,15	0,24	<0,001	0,5
Железо (Fe, суммарно), мг/л	0,31	0,48	0,32	0,64	0,576	0,3
Хлориды (по CL), мг/л	17,35	22,30	10,73	15,88	<0,001	350
Сульфаты (SO <sub>4</sub> ), мг/л	71,8	122,6	74,7	105,6	0,327	500
Аммиак (по азоту)	0,11	0,22	0,43	0,66	<0,001	2,0
Нитриты (по NO <sub>2</sub> ), мг/л	0,02	0,02	0,03	0,12	<0,001	3,0
Нитраты (по NO <sub>3</sub> ), мг/л	0,73	1,42	0,54	1,38	0,31	45
Химические вещества, образующиеся в процессе водоподготовки						
Хлороформ, мг/л	0,066	0,085	0,009	0,043	<0,001	0,2
Хлор остаточный свободный, мг/л	0,10	0,25	0,01	0,14	<0,001	не нормируется
Хлор остаточный связанный, мг/л	0,11	0,15	0,50	0,64	<0,001	не нормируется
Микробиологические показатели						
ОКБ, число бактерий в 100 мл	0	0,04	0	0,04	0,888	отсутствие
ТКБ, число бактерий в 100 мл	0	0,03	0	0,02	0,829	отсутствие
ОМЧ, число образующих колонии бактерий в 1 мл	0,05	0,68	0,05	0,36	0,580	не более 50

Статистически значимо снизилось содержание веществ в питьевой воде после внедрения преаммонизации по следующим показателям: алюминий – в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ), хлориды – в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), нитраты – в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ). Концентрация хлороформа на втором подъеме ЦОСВ после внедрения преаммонизации воды снизилась на уровне *Me* в 3,5 раза, на уровне *P*<sub>90</sub> – в 5,5 раза ( $p < 0,001$ ). Влияние преаммонизации воды на содержание остаточного свободного хлора и остаточного связанного хлора достоверно оценить не представляется возможным в связи с малым количеством наблюдений до проведения преаммонизации ( $n = 4$ ).

На уровне медианы общее микробное число (ОМЧ) после внедрения преаммонизации воды не обнаружено, на втором подъеме ЦОСВ ОМЧ уменьшилось на уровне *P*<sub>90</sub> в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

**Оценка качества воды в распределительной сети.** При проведении сравнительной оценки качества питьевой воды, отобранной в распределительной сети до и после внедрения преаммонизации, не выявлено изменений по запаху и водородному показателю ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что на уровне средних значений показателей после внедрения преаммонизации увеличилась цветность в 1,2 раза, повысились концентрации аммиака в 3,9 раза ( $p < 0,001$ ) и нитритов – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). При этом значения

данных показателей не превышали ПДК, за исключением цветности на уровне *P*<sub>90</sub>.

В распределительной сети после внедрения преаммонизации уменьшились мутность воды в 1,3 раза ( $p = 0,002$ ), сухой остаток – в 1,1 раза ( $p = 0,023$ ), концентрации алюминия и хлоридов – в 1,7 и 1,6 раза соответственно ( $p < 0,001$ ). Среднее содержание хлороформа уменьшилось в 7,3 раза, а хлора остаточного свободного – в 10 раз ( $p < 0,001$ ). Средняя концентрация хлора остаточного связанного увеличилась в 4,5 раза ( $p < 0,001$ ). Увеличение в распределительной сети содержания остаточного связанного хлора и снижение остаточного свободного хлора свидетельствует о нахождении хлора в распределительной сети более длительный период, что обуславливает бактерицидное действие хлора на большей протяженности водопроводной сети.

В сравнении со вторым подъемом качество воды в распределительной сети по содержанию железа ухудшилось, что обусловлено высоким процентом изношенности водопроводной сети г. Архангельска (70,7 %) и большим количеством аварий на распределительной сети. Однако содержание железа в воде распределительной сети до и после внедрения преаммонизации не имело статистически значимых различий.

Снижение концентрации сухого остатка, хлоридов, нитратов и сульфатов в питьевой воде на 2-м подъ-

еме ЦОСВ и в распределительной сети г. Архангельска связано с природным составом воды. Снижение концентрации алюминия на 2-м подъеме ЦОСВ и в распределительной сети не является следствием внедрения преаммонизации воды.

После преаммонизации содержание термотолерантных колиформных бактерий (ТКБ) и ОМЧ в воде распределительной сети уменьшилось в 1,5 и в 1,9 раза соответственно, показатель ОКБ остался без изменений.

Характеристика риска развития общетоксических эффектов показала, что значения коэффициентов опасности для всех исследуемых веществ и индексы опасности для критических органов и систем как до внедрения преаммонизации, так и после ее внедрения, не превышали 1,0. Тем не менее после внедрения преаммонизации индексы опасности для системы крови и кожи уменьшились в 3,2 раза, для органов кровообращения, центральной нервной системы и органов пищеварения – в 5–7 раз (рисунок).

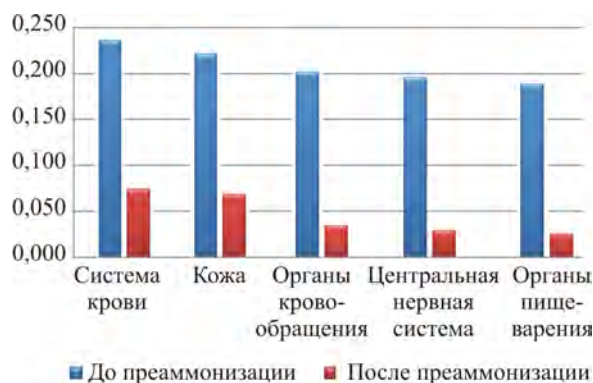


Рис. Индексы опасности для критических органов и систем при воздействии химических веществ, содержащихся в питьевой воде, до и после внедрения преаммонизации

Снижение риска развития общетоксических эффектов для критических органов и систем обусловлено преимущественно уменьшением содержания хлороформа в питьевой воде после внедрения преаммонизации. Вклад хлороформа в индексы опасности после преаммонизации снизился на 10–47 % по сравнению с водоподготовкой на основе традиционного хлорирования.

Основным результатом внедрения предварительной аммонизации воды в г. Архангельске было снижение содержания хлороформа в питьевой воде на втором подъеме с 0,07 до 0,02 мг/л и в распределительной сети с 0,066 до 0,009 мг/л. Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными в г. Санкт-Петербурге, где проводились испытания по внедрению аммонирования воды с использованием сульфата аммония. В результате преаммонизации на водоочистных сооружениях г. Санкт-Петербурга содержание хлороформа в питьевой воде снизилось с 90–120 до 1–5 мкг/дм<sup>3</sup> [18].

В г. Хабаровске удалось снизить ухудшение качества питьевой воды по микробиологическим пока-

зателям в распределительной сети города и уменьшить содержание хлорорганических соединений в питьевой воде до значений ниже гигиенического норматива благодаря внедрению метода преаммонизации воды сульфатом аммония [19]. Преаммонизация воды сульфатом аммония стала эффективным способом снижения концентраций летучих хлорорганических соединений до семи раз в воде, используемой для водоснабжения г. Ростова-на-Дону, Таганрога и Азова [20].

Введение предварительной аммонизации воды и применение гипохлорита натрия на Слудинской водопроводной станции г. Нижнего Новгорода позволили привести концентрацию хлороформа к показателю не более 0,01 мг/л, а также снизить концентрацию побочных продуктов дезинфекции в питьевой воде на 60–80 % [21]. Сотрудниками ОАО «Мосводоканал» было проведено исследование по внедрению преаммонизации для водоподготовки в г. Москве, в результате которой концентрация хлороформа снизилась с 50–87 до 6–15 мкг/л [4].

Для снижения содержания хлорорганических соединений в питьевой воде использование предварительной аммонизации и хлорирования является наиболее эффективной методикой, однако результатом данной технологии является образование хлораминов, что приводит к снижению эффекта обесцвечивания. Этим можно объяснить увеличение цветности на втором подъеме водоочистных сооружений на 1° и в распределительной сети на 3°. ОАО «Мосводоканал» при водоподготовке был проведен ряд лабораторных исследований для определения зависимости величины цветности от дозы и последовательности ввода хлора и аммиака. В результате эффект по снижению цветности не был получен: после 5 мин ввода аммиака после хлора цветность уменьшилась всего на 2° [4].

По данным, представленным ООО «РВК-Архангельск», эксплуатирующее ЦОСВ г. Архангельска, суммарный расход химического реагента (гипохлорита натрия) за 2019 г. составил 318,2 тонны. До внедрения аммонизации воды суммарный расход реагента составлял 666 тонн в год. Таким образом, после внедрения преаммонизации воды расход химического реагента уменьшился в 2,1 раза, что свидетельствует об экономии реагента и экономической эффективности внедрения преаммонизации воды. На Слудинской водопроводной станции Нижнего Новгорода введение преаммонизации позволило уменьшить расход хлора на 40–50 % [21].

**Выводы.** Использование сульфата аммония в рамках проведения предварительной аммонизации при подготовке питьевой воды на ЦОСВ г. Архангельска позволило существенно улучшить качество питьевой воды, подаваемой населению. Положительный эффект преаммонизации состоял в снижении появления побочных продуктов хлорирования и улучшения микробиологического качества питьевой воды. За счет снижения содержания

хлороформа уменьшился риск развития общетоксических эффектов со стороны критических органов и систем. Использование преаммонизации воды как нового технологического решения на этапе водоподготовки позволило улучшить качество работы водопроводных станций, добиться снижения эксплуатационных затрат, снизить образование по-

бочных продуктов дезинфекции и повысить качество питьевой воды.

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

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

### Список литературы

1. Анализ состояния питьевой воды в Воронежской области за 2014–2019 годы / В.П. Косолапов, Н.Н. Чайкина, Г.В. Сыч, Е.А. Болдырева, К.С. Ласточкина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 230–239.
2. Степанов Н.А., Заводова Е.И. Характеристика влияния качественного состава питьевой воды на здоровье человека // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 3. – С. 200–205.
3. Михайличенко К.Ю., Коршунова А.Ю., Курбатова А.И. Интегральная оценка качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения // Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2014. – № 4. – С. 99–106.
4. Арутюнова И.Ю., Калашникова О.Б. Применение метода предварительной аммонизации и хлорирования при подготовке московской воды // Водоснабжение и санитарная техника. – 2012. – № 10. – С. 18–22.
5. Хлорирование как основной метод обеззараживания питьевой воды / К.Р. Мифтахова, О.Г. Пьянкова, Л.В. Рудакова, И.С. Глушанкова // Экология и научно-технический прогресс. Урбанистика. – 2015. – Т. 1. – С. 233–242.
6. Алексеева Л.П. Снижение концентрации хлороорганических соединений, образующихся в процессе подготовки питьевой воды // Водоснабжение и санитарная техника. – 2009. – № 9. – С. 27–34.
7. Головесов В.А., Первов А.Г. Исследование методов снижения концентрации хлороорганических соединений при подготовке питьевой воды // Строительство – формирование среды жизнедеятельности: XXI Международная научная конференция: сборник материалов семинара «Молодежные инновации». – М.: Изд-во МИСИ–МГСУ, 2018. – С. 26–29.
8. Formation of disinfection byproducts in typical Chinese drinking water / W. Liu, Y. Zhao, C.W. Chow, D. Wang // Journal of Environmental Science (China). – 2011. – Vol. 23, № 6. – P. 897–903. DOI: 10.1016/S1001-0742(10)60493-7
9. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research / S.D. Richardson, M.J. Plewa, E.D. Wagner, R. Schoeny, D.M. Demarini // Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology. – 2007. – Vol. 636, № 1–3. – P. 178–242. DOI: 10.1016/j.mrrev.2007.09.001
10. Trihalomethanes in urban drinking water: measuring exposures and assessing carcinogenic risk / H. Sadeghi, S. Nasseri, M. Yunesian, A.H. Mahvi, R. Nabizadeh, M. Alimohammadi // Journal of Environmental Health Science and Engineering. – 2019. – Vol. 12, № 17 (2). – P. 619–632. DOI: 10.1007/s40201-019-00374-x
11. DeMarini D.M. A review on the 40th anniversary of the first regulation of drinking water disinfection by-products // Environmental and Molecular Mutagenesis. – 2020. – Vol. 61, № 6. – P. 588–601. DOI: 10.1002/em.22378
12. Evaluating gas chromatography with a halogen-specific detector for the determination of disinfection by-products in drinking water / A. Andersson, M.J. Ashiq, M. Shueb, S. Karlsson, D. Bastviken, H. Kylin // Environmental Science and Pollution Research International. – 2019. – Vol. 26, № 8. – P. 7305–7314. DOI: 10.1007/s11356-018-1419-2
13. First-trimester blood concentrations of drinking water trihalomethanes and neonatal neurobehavioral development in a Chinese birth cohort / Y.J. Chen, C. Liu, L.L. Huang, S.H. Ai, L. Sun, Z. Huang, J. Li, H.S. Lei [et al.] // Journal of hazardous materials. – 2019. – Vol. 15, № 362. – P. 451–457. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.09.040
14. The assessment of trihalomethanes concentrations in drinking water of Hamadan and Tuyserkan Cities, Western Iran and its health risk on the exposed population / A. Nadali, A. Rahmani, G. Asgari, M. Leili, H.A. Norouzi, A. Naghibi // Journal of Research in Health Sciences. – 2019. – Vol. 6, № 19 (1). – P. e00441.
15. Глазков Д.В. О применении метода предварительной аммонизации воды р. Обь // Вопросы строительства и инженерного оборудования объектов железнодорожного транспорта: материалы научно-практической конференции. – Новосибирск: Изд-во СГУПС, 2017. – 288 с.
16. Внедрение двухступенчатой схемы обеззараживания воды на водопроводных станциях Санкт-Петербурга / А.К. Кинебас, Е.Д. Нефедова, А.В. Бекренев, В.Ю. Яковлев // Водоснабжение и санитарная техника. – 2010. – № 2. – С. 36–42.
17. Милешкин С.И. Преаммонизация на станциях водоподготовки в городах с большой протяженностью водопроводных сетей // Актуальные проблемы строительства, ЖКХ и техносферной безопасности / под ред. Н.Ю. Ериловой. – 2017. – С. 58–60.
18. Использование сульфата аммония в процессе обеззараживания питьевой воды / А.К. Кинебас, Е.Д. Нефедова, А.В. Бекренев, В.Ю. Яковлев // Водоснабжение и санитарная техника. – 2009. – № 6. – С. 49.
19. Архипова Е.Е., Алешко Д.С., Дунаевская Е.В. Применение новых технологий водоподготовки в рамках проекта «Расширение и реконструкция водопровода в городе Хабаровске (вторая очередь)» // Водоочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. – 2018. – № 3. – С. 14–21.
20. Влияние обработки донской воды хлорреагентами на образование летучих хлорорганических соединений / Д.Д. Педашенко, Л.Н. Божко, А.Ю. Скрыбин, Г.В. Поповьян, Т.И. Ткачева, Л.В. Пелипенко // Водоснабжение и санитарная техника. – 2009. – № 9. – С. 58–62.
21. Современные технологии подготовки питьевой воды на Слудинской водопроводной станции Нижнего Новгорода / А.А. Павлов, Ч.А. Дзиминкас, С.В. Костюченко, С.Г. Зайцева // Водоснабжение и санитарная техника. – 2010. – № 1. – С. 10–16.

22. Горбанев С.А., Федоров В.Н., Тихонова Н.А. О состоянии и совершенствовании управления санитарно-эпидемиологическим благополучием в Арктической зоне Российской Федерации // Экология человека. – 2019. – № 10. – С. 4–14.

*Преаммонизация воды на центральных очистных сооружениях водопровода крупного города как средство минимизации рисков для здоровья населения / С.А. Соснина, А.В. Мироновская, Т.Н. Унгуряну, Р.В. Бузинов // Анализ риска здоровья. – 2021. – № 2. – С. 52–60. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.05*

UDC 613, 614, 616.9

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.05.eng

Read  
online



Research article

## WATER PREAMMONIZATION AT CENTRAL WATER TREATMENT FACILITIES IN A LARGE CITY AS A WAY TO MINIMIZE HEALTH RISKS

S.A. Sosnina<sup>1</sup>, A.V. Mironovskaya<sup>1,2</sup>, T.N. Unguryanu<sup>1,2,3</sup>, R.V. Buzinov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Arkhangelsk Region Department of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, 24 Gaidara Str., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

<sup>2</sup>Northern State Medical University, 51 Troitskii Ave., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2 Bldg., 2 Bol'shaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russian Federation

*At present chlorine compounds are widely used to disinfect water during water treatment procedures; it stimulates occurrence of toxic chlorinated organic compounds. Water preammonization with ammonia sulfate was implemented at central water treatment facilities in Arkhangelsk.*

*Our research goal was to assess efficiency of water preammonization at central water treatment facilities in Arkhangelsk.*

*Our research involved analyzing drinking water quality at central water treatment facilities prior to preammonization was implemented (from January 2016 to July 2017) and after it was implemented (from June 2018 to December 2019). We examined 14,674 water samples prior to water preammonization implementation and 15,165 water samples after it. Water quality was analyzed as per 19 parameters. Non-carcinogenic effects caused by exposure to chemicals in drinking water, prior to and after preammonization, were estimated basing on calculating hazard quotients and indexes. To describe examined parameters, median and 90-th percentile was used. Wilcoxon signed-rank test was applied to reveal differences between water parameters prior to and after preammonization was implemented.*

*Water preammonization implemented at central water treatment facilities allowed improving drinking water quality at the second lifting and in distribution networks. After preammonization were implemented, aluminum concentration went down by 2.7 times at the second lifting; nitrates concentration, by 1.2 times; chloroform concentration, by 3.5 times ( $p < 0.001$ ). Overall microbe number went down by 1.6 times ( $p < 0.001$ ). After preammonization was implemented, water turbidity in distribution networks went down by 1.3 times, aluminum and chloroform concentrations fell by 1.7 and 7.3 times accordingly ( $p < 0.001$ ). Contribution made by chloroform into hazard indexes decreased by 10–47 % after preammonization was implemented against water treatment performed according to conventional procedures (chlorination).*

*Water preammonization allowed achieving more qualitative and efficient operating of water supply systems and operational costs reduction; it also resulted in a decrease in concentrations of adverse side products occurring due to disinfection and in achieving higher drinking water quality.*

**Key words:** water preammonization, ammonia sulfate, water treatment, disinfection products, chlorinated organic compounds, chloroform, drinking water quality, central water treatment facilities, Arkhangelsk.

© Sosnina S.A., Mironovskaya A.V., Unguryanu T.N., Buzinov R.V., 2021

**Svetlana A. Sosnina** – Leading expert at the Sanitary Supervision Department (e-mail: stchupakova@yandex.ru; tel.: +7 (8182) 65-27-93; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-4111>).

**Anastasiya V. Mironovskaya** – Candidate of Medical Sciences; Deputy Head; Associate Professor at the Department for Hygiene and Medical Ecology (e-mail: miro\_av@mail.ru; tel.: +7 (8182) 20-57-23; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9849-2848>).

**Tatiana N. Unguryanu** – Doctor of Medical Sciences, Chief Expert; Professor at the Department for Hygiene and Medical Ecology; Professor at the Common Hygiene Department (e-mail: unguryanu\_tn@mail.ru; tel.: +7 (8182) 21-04-61; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8936-7324>).

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

## References

1. Kosolapov V.P., Chaikina N.N., Sych G.V., Boldyreva E.A., Lastochkina K.S. Analysis of the state of drinking water in the Voronezh region for 2014–2019 years. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 230–239 (in Russian).
2. Stepanov N.A., Zavadova E.I. Characteristics of drinking water quality influence on human health. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2015, no. 3, pp. 200–205 (in Russian).
3. Mikhailichenko K.Yu., Korshunova A.Yu., Kurbatova A.I. Integrated assessment of drinking water quality of water supply systems. *Vestnik RUDN. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*, 2014, no. 4, pp. 99–106 (in Russian).
4. Arutyunova I.Yu., Kalashnikova O.B. The use of preammonization and primary chlorination in the process of the Moskva river water purification. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*, 2012, no. 10, pp. 18–22 (in Russian).
5. Miftakhova K.R., Pyankova O.G., Rudakova L.V., Glushankova I.S. Chlorination is the main method of disinfection of drinking water. *Ekologiya i nauchno-tekhnicheskii progress. Urbanistika*, 2015, vol. 1, pp. 233–242 (in Russian).
6. Alekseeva L.P. Snizhenie kontsentratsii khloroorganicheskikh soedinenii, obrazuyushchikhsya v protsesse podgotovki pit'voi vody [A decrease in concentration of chlorinated organic compounds that occur during drinking water treatment]. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*, 2009, no. 9, pp. 27–34 (in Russian).
7. Golovesov V.A., Pervov A.G. Issledovanie metodov snizheniya kontsentratsii khlororganicheskikh soedinenii pri podgotovke pit'voi vody [A decrease in concentration of chlorinated organic compounds that occur during drinking water treatment]. *Stroitel'stvo – formirovanie sredi zhiznedeyatel'nosti: XXI Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya: sbornik materialov seminarov «Molodezhnye innovatsii»*. Moscow, Izdatel'stvo MISI–MGSU Publ., 2018, pp. 26–29 (in Russian).
8. Liu W., Zhao Y., Chow C.W., Wang D. Formation of disinfection byproducts in typical Chinese drinking water. *Journal of Environmental Science (China)*, 2011, vol. 23, no. 6, pp. 897–903. DOI: 10.1016/S1001-0742(10)60493-7
9. Richardson S.D., Plewa M.J., Wagner E.D., Schoeny R., Demarini D.M. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 2007, vol. 636, no. 1–3, pp. 178–242. DOI: 10.1016/j.mrrev.2007.09.001
10. Sadeghi H., Nasserli S., Yunesian M., Mahvi A.H., Nabizadeh R., Alimohammadi M. Trihalomethanes in urban drinking water: measuring exposures and assessing carcinogenic risk. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 2019, vol. 12, no. 17 (2), pp. 619–632. DOI: 10.1007/s40201-019-00374-x
11. DeMarini D.M. A review on the 40th anniversary of the first regulation of drinking water disinfection by-products. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2020, vol. 61, no. 6, pp. 588–601. DOI: 10.1002/em.22378
12. Andersson A., Ashiq M.J., Shoeb M., Karlsson S., Bastviken D., Kylin H. Evaluating gas chromatography with a halogen-specific detector for the determination of disinfection by-products in drinking water. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2019, vol. 26, no. 8, pp. 7305–7314. DOI: 10.1007/s11356-018-1419-2
13. Chen Y.J., Liu C., Huang L.L., Ai S.H., Sun L., Huang Z., Li J., Lei H.S. [et al.]. First-trimester blood concentrations of drinking water trihalomethanes and neonatal neurobehavioral development in a Chinese birth cohort. *Journal of hazardous materials*, 2019, vol. 15, no. 362, pp. 451–457. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.09.040
14. Nadali A., Rahmani A., Asgari G., Leili M., Norouzi H.A., Naghibi A. The assessment of trihalomethanes concentrations in drinking water of Hamadan and Tuyserkan Cities, Western Iran and its health risk on the exposed population. *Journal of Research in Health Sciences*, 2019, vol. 6, no. 19 (1), pp. e00441.
15. Glazkov D.V. O primeneniya metoda predvaritel'noi ammonizatsii vody r. Ob' [On using preliminary ammonization to treat water taken from the Ob' river] *Voprosy stroitel'stva i inzhenernogo oborudovaniya ob'ektov zheleznodorozhnogo transporta: materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Novosibirsk, Izd-vo SGUPSA Publ., 2017, 288 p. (in Russian).
16. Kinebas A.K., Nefedova E.D., Bekrenev A.V., Yakovlev V.Yu. Vnedrenie dvukhstupenchatoi skhemy obezrazhivaniya vody na vodoprovodnykh stantsiyakh Sankt-Peterburga [Implementing a two-stage water treatment procedure at water supply stations in Saint Petersburg]. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*, 2010, no. 2, pp. 36–42 (in Russian).
17. Mileshekin S.I. Preammonizatsiya na stantsiyakh vodopodgotovki v gorodakh s bol'shoi protyazhennost'yu vodoprovodnykh setei [Preammonization at water supply stations in cities with long water supply systems]. *Aktual'nye problemy stroitel'stva, ZhKKh i tekhnosfernoi bezopasnosti*. In: N.Yu. Ermilova ed., 2017, pp. 58–60 (in Russian).
18. Kinebas A.K., Nefedova E.D., Bekrenev A.V., Yakovlev V.Yu. Ispol'zovanie sulfata ammoniya v protsesse obezrazhivaniya pit'voi vody [Ammonia sulfate being used to treat drinking water]. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*, 2009, no. 6, pp. 49 (in Russian).
19. Arkhipova E.E., Aleshko D.S., Dunaevskaya E.V. The use of new water treatment technologies within the framework of the project «expansion and reconstruction of a water pipe in Khabarovsk (second phase)». *Vodoochistka. Vodopodgotovka. Vodosnabzhenie*, 2018, no. 3, pp. 14–21 (in Russian).
20. Pedashenko D.D., Bozhko L.N., Skryabin A.Yu., Popov'yan G.V., Tkacheva T.I., Pelipenko L.V. Vliyanie obrabotki donsokoi vody khlorreagentami na obrazovanie letuchikh khloroorganicheskikh soedinenii [Impacts exerted by treating water taken from Don with chlorinated reagents on occurrence of volatile chlorinated organic compounds]. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*, 2009, no. 9, pp. 58–62 (in Russian).
21. Pavlov A.A., Dzimin'skas Ch.A., Kostyuchenko S.V., Zaitseva S.G. Sovremennye tekhnologii podgotovki pit'voi vody na Sludinskoi vodoprovodnoi stantsii Nizhnego Novgoroda [Up-to-date technologies applied for drinking water treatment at Sludinskaya water supply station in Nizhny Novgorod]. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*, 2010, no. 1, pp. 10–16 (in Russian).
22. Gorbanev S.A., Fedorov V.N., Tikhonova N.A. State and improvement of sanitary and epidemiological welfare management in the Russian Arctic. *Ekologiya cheloveka*, 2019, no. 10, pp. 4–14 (in Russian).

Sosnina S.A., Mironovskaya A.V., Unguryanu T.N., Buzinov R.V. Water preammonization at central water treatment facilities in a large city as a way to minimize health risks. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 52–60. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.05.eng

Получена: 17.03.2021

Принята: 04.06.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

**ОЦЕНКА ОСТРОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ  
ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОДУКТОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ НИКОТИНСОДЕРЖАЩЕЙ  
ПРОДУКЦИИ В ВОЗДУХЕ ЗАКРЫТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ****Е.В. Зарицкая<sup>1,2</sup>, В.Н. Федоров<sup>1,2</sup>, И.Ш. Якубова<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 4<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Современные исследования показывают, что использование электронных систем потребления никотина оказывает менее вредное воздействие на здоровье человека по причине существенно меньшего количества выделяемых вредных веществ. Тем не менее среди них могут содержаться различные органические и неорганические вещества, воздействие которых не в полной мере прогнозируемо. Необходимы дополнительные исследования, в том числе так называемого «пассивного потребления» электронных сигарет, и оценка риска для здоровья от их воздействия.

Оценен острый риск здоровью при пассивном потреблении табака и никотинсодержащей продукции. Моделировался процесс потребления табака или никотина реальными потребителями (добровольцами), выравненный по количеству сеансов потребления. Были исследованы три вида продукции: табачные сигареты (сигареты), электронная система доставки никотина и электронная система нагревания табака. Измерение фоновых показателей качества воздуха выполнялось в специальном помещении до начала каждого исследования. Также были проведены эксперименты в так называемых «контрольных группах»: испытуемые не потребляли продукцию, но находились в аналогичных условиях. Оценка риска выполнялась в соответствии с Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».

Употребление электронных систем доставки никотина и нагревания табака существенным образом не меняет состав воздуха и не создает неприемлемого острого риска для здоровья человека. При комбинированном действии веществ-загрязнителей на органы и системы установлено незначительное превышение допустимого риска для органов дыхания, глаз и системного действия, которое практически не отличается от уровней контрольной группы. Курение сигарет формирует неприемлемые уровни острого риска уже через 1,5 ч эксперимента, которые были обусловлены повышением концентраций ацетальдегида, формальдегида, взвешенных частиц  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$  и монооксида углерода.

**Ключевые слова:** риск здоровью, острый риск, острый добавочный риск, пассивное потребление, табак, никотинсодержащие продукты, сигареты, электронные системы доставки никотина, электронные системы нагревания табака.

По данным Минздрава ежегодно в России от болезней, связанных с курением, умирают до 300 тысяч человек [1, 2]. По информации ВОЗ употребление табака является одной из самых значительных угроз для здоровья человека, из-за которой ежегодно в мире умирают около 7 млн человек, 890 тысяч

из них некурящие, подвергавшиеся воздействию табачного дыма [3, 4].

Согласно «Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции на период до 2035 года»<sup>1</sup>, Минздрав России намерен

© Зарицкая Е.В., Федоров В.Н., Якубова И.Ш., 2021

**Зарицкая Екатерина Викторовна** – руководитель отдела лабораторных исследований; аспирант кафедры профилактической медицины и охраны здоровья (e-mail: zev-79@mail.ru; тел.: 8 (812) 717-96-43; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2481-1724>).

**Федоров Владимир Николаевич** – научный сотрудник отделения анализа, оценки и прогнозирования отдела исследований среды обитания и здоровья населения в Арктической зоне Российской Федерации; младший научный сотрудник (e-mail: vf1986@mail.ru; тел.: 8 (812) 717-01-54; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1378-1232>).

**Якубова Ирек Шавкатовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья (e-mail: yakubova-work@yandex.ru; тел.: 8 (812) 543-17-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2437-1255>).

<sup>1</sup> О Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции в РФ на период до 2035 г. и дальнейшую перспективу: Распоряжение Правительства РФ от 18 ноября 2019 г. № 2732-р [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72943536/> (дата обращения: 27.01.2021).

достичь максимального снижения показателей заболеваемости и смертности от болезней, связанных с курением, а также не допустить распространения никотиносодержащей продукции среди населения. Для достижения целей концепции формируется система управления ее реализацией, которая предполагает создание механизма мониторинга, оценки и минимизации рисков.

В соответствии с Концепцией число курильщиков среди взрослого населения к 2035 г. должно снизиться до 21 %. За исходные данные приняты значения по состоянию на 31 декабря 2018 г., согласно которым в РФ зафиксировано 29 % курильщиков среди взрослого населения.

Обращает на себя внимание то, что в последние годы среди населения набирают популярность новые виды курительных изделий: электронные системы доставки никотина и электронные системы нагревания табака (ЭСДН, ЭСНТ) [5, 6]. Особенно это актуально для молодежи в возрасте 18–24 лет, в этом возрасте такой продукцией пользуются 19,1 % человек, что в 10 раз выше, чем в других возрастных группах [7]. Вейпинг в электронном виде уже очень широко распространен в мире, и многие страны вводят строгие правила в свете появляющихся фактических данных, свидетельствующих о негативном воздействии вейпинга на здоровье человека [8–12]. Принятие законодательных актов относительно запрета на использование электронных сигарет в общественных местах в настоящее время затруднительно, хотя такая инициатива была внесена в Государственную Думу РФ, но отсутствие доказательной базы риска здоровью при «пассивном употреблении» никотинсодержащей продукции не позволяет определить ограничительные меры при распространении альтернативных табачным изделиям никотинсодержащих продуктов [13–21].

Кроме того, ряд исследований [22] электронных сигарет и эталонного продукта – лекарственного никотинового ингалятора, проведенные в США, Великобритании и Польше, показали, что ЭСДН производят некоторые токсичные вещества, уровень которых ниже, чем в сигаретном дыме в 9–450 раз. При этом во вдыхаемой смеси при использова-

нии ЭСДН в наибольших количествах были обнаружены 1,2-пропандиол, 1,2,3-пропантриол, диацетил, вкусовые добавки и следовые количества никотина [23].

С учетом вышесказанного требуются дополнительные исследования, в том числе «пассивного потребления» электронных сигарет, и оценка риска для здоровья от их воздействия.

**Цель исследования** – оценка острого риска здоровью при пассивном потреблении табака и никотинсодержащей продукции.

**Материалы и методы.** В качестве источников выделения вредных веществ исследовались три вида продукции: сигареты, электронная система доставки никотина (ЭСДН) и электронная система нагревания никотина (ЭСНТ). В эксперименте принимали участие добровольцы со стажем курения не менее трех лет, давшие информированное согласие на участие в эксперименте. Для большей репрезентативности исследования каждого вида продукции продолжались по три дня, в каждом из которых участвовала группа добровольцев в составе трех человек. Контрольную группу составляли некурящие, которые находились в помещении в течение 4,5 ч, где также проводился отбор проб воздуха. Исследования осуществлялись в специально подготовленном помещении.

Измерение фоновых показателей качества воздуха было выполнено в специальном помещении до начала исследований. Во время эксперимента трехкратно происходил отбор проб воздуха через 1,5, 3 и 4,5 ч. Пробоотборные устройства и датчик метеометра были расположены на уровне дыхания человека, находящегося в положении сидя.

Анализ отобранных воздушных проб осуществлялся в аккредитованном лабораторном центре ХАЦ «Арбитраж» в соответствии с требованиями действующих нормативно-методических документов<sup>2</sup>. Для обработки полученных результатов использовалась программа IBM SPSS Statistics, v. 22.

В качестве методической основы при проведении исследований использовалось Р 2.1.10.1920-04<sup>3</sup>, рекомендации Агентства по охране окружающей среды<sup>4</sup> и Управления оценки опасных факторов окру-

<sup>2</sup> МУК 4.1.1673-03. Хромато-масс-спектрометрическое определение веществ, входящих в состав табака и табачной пыли в атмосферном воздухе»; М-21. Методика выполнения измерений массовой концентрации никотина в промышленных выбросах в атмосферу в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе газохроматографическим методом; М-МВИ-198-07. Методика выполнения измерений массовой концентрации карбонилсодержащих соединений в атмосферном воздухе, воздухе населенных мест и рабочей зоне методом ВЭЖХ с использованием активного пробоотбора; РД 52.04.830-2015. Массовая концентрация взвешенных частиц РМ10 и РМ2.5 в атмосферном воздухе. Методика измерений гравиметрическим методом; «Методические рекомендации по анализу объектов неизвестного состава методами: ГЖХ, ХМС, ВЭЖХ, ГХ/ИК/ФС, АЭ-ИСП, МС-ИСП» ФГУП ВВНИИМ им. Д.И. Менделеева» № 01-07 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: <https://docs.cntd.ru> (дата обращения: 26.01.2021).

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

<sup>4</sup> Location-Specific Environmental Information [Электронный ресурс] // United States Environmental Protection Agency (US EPA). – URL: <https://www.epa.gov/environmental-topics/location-specific-environmental-information> (дата обращения: 26.01.2021).



жающей среды США<sup>5</sup>, Интегрированная информационная система оценки химических рисков (IRIS).

Оценка риска проводилась на базе органа по оценке риска, сертифицированного в Системе добровольной сертификации органов по оценке риска здоровью населения (Сертификат соответствия № СДС 062, зарегистрирован в Реестре Системы 26 декабря 2018 г.).

В данной работе рассматривался сценарий кратковременного (острого) воздействия в течение нескольких часов. Выбор сценария обусловлен следующими факторами:

- в эксперименте моделировался сценарий воздействия загрязнителей с учетом их потенциального вдыхания с воздухом закрытых помещений (так называемое «пассивное потребление»), а не непосредственно при употреблении продукции (так называемое «активное потребление»);

- эксперимент предусматривал пребывание в помещении «пассивных потребителей» ограниченное количество времени;

- отсутствие возможности спрогнозировать периодичность контакта, экспонируемого в реальной ситуации с исследованными веществами в течение его жизни и, как следствие, невозможность расчета хронической дозовой нагрузки [11, 16, 17, 19].

Применительно к рассматриваемой ситуации моделировались условия 4,5-часового воздействия загрязнителей в воздухе закрытых помещений, что является кратковременным воздействием и реализуется в виде сценария острого воздействия.

Для оценки острого риска от воздействия загрязнителей применялись референтные концентрации при остром ингаляционном воздействии –  $ARfC$ . Значения этих концентраций принимались на основании приложения 2 к Руководству Р 2.1.10.1920-04, а также на основании баз данных US EPA и ОЕННА.

В работе использовались стандартная формула для расчета острого риска (коэффициента опасности  $HQ_R$ ):

$$HQ_R = C/ARfC,$$

где  $C$  – концентрация вещества;  $ARfC$  – референтная концентрация при остром воздействии.

Помимо оценки острого риска в соответствии с Р 2.1.10.1920-04 авторами также проводились расчеты показателя, представляющего собой разницу между острым риском от воздействия определенного вещества в группе, потребляющей табак или никотин, на конкретный момент времени эксперимента и острым риском, характерным для контрольной группы в тот же момент времени эксперимента. Для данного показателя в рамках настоящей работы авторы использовали термин «острый добавочный риск» ( $HQ_{R\_add}$ ), для расчета которого была применена следующая формула:

$$HQ_{R\_add} = HQ_{R\_t} - HQ_{R\_bkgd},$$

где  $HQ_{R\_t}$  – значение острого риска на момент времени эксперимента (времени отбора проб);  $HQ_{R\_bkgd}$  – значение фонового острого риска в контрольной группе на тот же момент времени эксперимента.

**Результаты и их обсуждение.** На этапе идентификации опасности оценивался состав загрязнителей воздуха закрытых помещений, образующихся при различных способах потребления табака или никотина (табл. 1).

Таблица 1

Перечень приоритетных веществ в контрольном помещении и их гигиенические нормативы

Наименование	$ARfC$ , мг/м <sup>3</sup>
Формальдегид	0,048
Ацетальдегид (уксусный альдегид)	0,115
Бута-1,3-диен (дивинил)	0,11
Бензол	0,15
Метилбензол (толуол)	3,8
Углерода оксид	23
Азота диоксид (азота (IV) оксид)	0,47
Азот (II) оксид (азота оксид)	0,72
PM <sub>2,5</sub>	0,065
PM <sub>10</sub>	0,15

Примечание:  $ARfC$  – референтные концентрации при остром воздействии; PM<sub>10</sub> – взвешенные вещества с массовой концентрацией частиц диаметром менее 10 мкм; PM<sub>2,5</sub> – взвешенные вещества с массовой концентрацией частиц диаметром менее 2,5 мкм.

Оценка острого риска для здоровья, выполненная на основании результатов лабораторных исследований воздуха закрытых помещений, показала, что при моделируемом в эксперименте сценарии курения сигарет качество воздуха становится неприемлемым уже через 1,5 ч. Это обусловлено, в первую очередь, повышением концентраций ацетальдегида, формальдегида и взвешенных веществ, которые формируют неприемлемые уровни риска, превышающие допустимую величину более чем в 1,5–2 раза после 1,5 ч эксперимента. В экспериментах с потреблением ЭСДН и ЭСНТ превышений приемлемого уровня острого риска, обусловленного ацетальдегидом и формальдегидом, не обнаружено в течение всего эксперимента (табл. 2, 3).

В целом можно констатировать, что загрязнение воздуха закрытых помещений, обусловленное употреблением ЭСДН и ЭСНТ, не создает неприемлемого острого риска для здоровья человека даже при длительном нахождении в помещении с отсутствием вентиляции, в то время как курение сигарет формирует неприемлемый уровень острого риска уже через 1,5 ч эксперимента (см. табл. 2).

<sup>5</sup> Environmental Topics [Электронный ресурс] // The Office of Environmental Health Hazard Assessment (ОЕННА). – URL: <https://oehha.ca.gov/environmental-topics> (дата обращения: 26.01.2021).

Таблица 2

Концентрации загрязнителей и значения острого и острого добавочного риска от отдельных продуктов потребления табака или никотина в воздухе закрытых помещений в различные временные отрезки эксперимента

Компонент	Вид эксперимента	Концентрация вещества (средние значения, мг/м³) и значения риска										
		Фоновые значения (время отбора 8:00–9:30)		Через 1,5 ч (время отбора 9:40–11:10)			Через 3 ч (время отбора 11:20–12:50)			Через 4,5 ч (время отбора 13:00–14:30)		
		Концентрация	Острый риск	Концентрация	Острый риск	Острый добавочный риск	Концентрация	Острый риск	Острый добавочный риск	Концентрация	Острый риск	Острый добавочный риск
Бензол	Контроль	0,0011	0,007	0,0016	0,01		0,011	0,07		0,009	0,06	
	Сигареты	0,0009	0,006	0,014	0,09	0,083	0,027	0,18	0,107	0,034	0,23	0,17
	ЭСДН	0,0009	0,006	0,0022	0,02	0,004	0,0029	0,02	-0,054	0,0029	0,02	-0,04
	ЭСНТ	0,0013	0,009	0,0015	0,01	-0,001	0,0015	0,01	-0,063	0,0018	0,01	-0,05
Толуол	Контроль	0,0034	0,001	0,0053	0,001		0,0054	0,001		0,0052	0,001	
	Сигареты	0,0019	0,001	0,023	0,01	0,005	0,041	0,01	0,009	0,053	0,01	0,01
	ЭСДН	0,0022	0,001	0,0057	0,002	0	0,0083	0,002	0,001	0,0088	0,002	0,001
	ЭСНТ	0,0044	0,001	0,0045	0,001	0	0,004	0,001	0	0,0051	0,001	0
Формальдегид	Контроль	0,024	0,5	0,035	0,73		0,038	0,79		0,044	0,92	
	Сигареты	0,026	0,542	0,072	1,50	0,771	0,1	2,08	1,292	0,106	2,21	1,29
	ЭСДН	0,024	0,5	0,033	0,69	-0,042	0,042	0,88	0,083	0,044	0,92	0,00
	ЭСНТ	0,022	0,458	0,029	0,60	-0,125	0,031	0,65	-0,146	0,036	0,75	-0,17
Ацетальдегид	Контроль	0,008	0,07	0,014	0,12		0,017	0,15		0,018	0,16	
	Сигареты	0,009	0,078	0,125	1,09	0,965	0,262	2,28	2,13	0,332	2,89	2,73
	ЭСДН	0,008	0,07	0,017	0,15	0,026	0,03	0,26	0,113	0,248	2,16	2,00
	ЭСНТ	0,009	0,078	0,02	0,17	0,052	0,031	0,27	0,122	0,042	0,37	0,21
Взвешенные вещества РМ <sub>2,5</sub>	Контроль	0,034	0,523	0,048	0,74		0,044	0,68		0,053	0,82	
	Сигареты	0,026	0,4	0,68	10,46	9,723	1,2	18,46	17,785	1,2	18,46	17,65
	ЭСДН	0,045	0,692	0,065	1,00	0,262	0,078	1,20	0,523	0,084	1,29	0,48
	ЭСНТ	0,039	0,6	0,071	1,09	0,354	0,071	1,09	0,415	0,07	1,08	0,26
Взвешенные вещества РМ <sub>10</sub>	Контроль	0,048	0,32	0,042	0,28		0,047	0,31		0,0513	0,34	
	Сигареты	0,035	0,233	0,66	4,40	4,12	1,2	8,00	7,687	1,1333	7,56	7,21
	ЭСДН	0,053	0,353	0,066	0,44	0,16	0,097	0,65	0,333	0,0903	0,60	0,26
	ЭСНТ	0,038	0,253	0,073	0,49	0,207	0,075	0,50	0,187	0,0747	0,50	0,16
Углерода оксид	Контроль	0,467	0,648	0,967	1,34		0,967	1,34		1,167	1,62	
	Сигареты	0,367	0,509	8,167	11,34	10	10,633	14,77	13,426	13,333	18,52	16,90
	ЭСДН	0,467	0,648	1,9	2,64	1,296	2,967	4,12	2,778	3,3	4,58	2,96
	ЭСНТ	0,467	0,648	1,167	1,62	0,278	1,033	1,44	0,093	1,2	1,67	0,05
Азот (II) оксид (Азота оксид)	Контроль	0,041	0,056	0,043	0,06	0	0,048	0,07	0	0,049	0,07	0,00
	Сигареты	0,049	0,068	0,196	0,27	0,213	0,293	0,41	0,34	0,314	0,44	0,37
	ЭСДН	0,014	0,019	0,02	0,03	-0,032	0,029	0,04	-0,025	0,034	0,05	-0,02
	ЭСНТ	0,053	0,074	0,053	0,07	0,013	0,056	0,08	0,012	0,056	0,08	0,01
Азота диоксид (Азота (IV) оксид)	Контроль	0,005	0,01	0,001	0,001	0	0	0,00	0	0	0,000	0,00
	Сигареты	0,003	0,006	0,003	0,01	0,004	0,002	0,004	0,004	0,001	0,003	0,003
	ЭСДН	0,006	0,013	0	0,001	-0,001	0	0,00	0	0	0,000	0,000
	ЭСНТ	0,012	0,026	0,001	0,001	0	0,002	0,004	0,004	0,001	0,001	0,001

Таблица 3

Концентрации загрязнителей и острый риск от отдельных продуктов потребления табака или никотина в воздухе закрытых помещений через 4,5 ч эксперимента

Компонент	Вид эксперимента	Концентрация загрязнителя, мг/м³		Острый риск	
		$Me$	$Q_{0,25-0,75}^*$	$Me^8$	$Q_{0,25-0,75}^9$
Формальдегид	Контроль	0,0365	0,03225–0,0395	0,76	0,67–0,82
	Сигареты	0,086	0,0605–0,1015	1,79	1,26–2,11
	ЭСДН	0,0375	0,03075–0,0425	0,78	0,64–0,89
	ЭСНТ	0,03	0,02725–0,03225	0,63	0,57–0,67
Ацетальдегид (Укусный альдегид)	Контроль	0,0155	0,0125–0,01725	0,14	0,11–0,15
	Сигареты	0,1935	0,096–0,2795	1,68	0,83–2,43
	ЭСДН	0,0235	0,01475–0,0845	0,20	0,13–0,74
	ЭСНТ	0,0255	0,01725–0,03375	0,22	0,15–0,29

Компонент	Вид эксперимента	Концентрация загрязнителя, мг/м <sup>3</sup>		Острый риск	
		<i>Me</i>	<i>Q</i> <sub>0,25-0,75</sub> <sup>*</sup>	<i>Me</i> <sup>8</sup>	<i>Q</i> <sub>0,25-0,75</sub> <sup>9</sup>
Бута-1,3-диен (Дивинил)	Контроль	0,0002	0,0002–0,0002	0,00	0,002–0,002
	Сигареты	0,049	0,02705–0,0675	0,45	0,25–0,61
	ЭСДН	0,001	0,000575–0,001525	0,01	0,005–0,01
	ЭСНТ	0,0004	0,00035–0,0004	0,00	0,003–0,004
Бензол	Контроль	0,0053	0,001475–0,0095	0,04	0,01–0,06
	Сигареты	0,0205	0,010725–0,02875	0,14	0,07–0,19
	ЭСДН	0,00255	0,001875–0,0029	0,02	0,01–0,02
	ЭСНТ	0,0015	0,00145–0,001575	0,01	0,01–0,01
Метилбензол (Толуол)	Контроль	0,00525	0,00475–0,005325	0,001	0,001–0,001
	Сигареты	0,032	0,017725–0,044	0,01	0,005–0,01
	ЭСДН	0,007	0,004825–0,008425	0,002	0,002–0,002
	ЭСНТ	0,00445	0,0043–0,00465	0,001	0,001–0,001
Углерода оксид	Контроль	0,967	0,842–1,017	1,34	1,17–1,41
	Сигареты	9,4	6,217–11,308	13,06	8,63–15,71
	ЭСДН	2,4335	1,54175–3,05025	3,38	2,14–4,24
	ЭСНТ	1,1	0,8915–1,17525	1,53	1,23–1,63
Азота диоксид (Азота (IV) оксид)	Контроль	0,0005	0–0,002	0,0005	0–0,003
	Сигареты	0,0025	0,00175–0,003	0,005	0,003–0,006
	ЭСДН	0	0–0,0015	0,0005	0–0,004
	ЭСНТ	0,0015	0,001–0,0045	0,003	0,001–0,01
Азот (II) оксид (Азота оксид)	Контроль	0,0455	0,0425–0,04825	0,06	0,06–0,1
	Сигареты	0,2445	0,15925–0,29825	0,34	0,22–0,41
	ЭСДН	0,0245	0,0185–0,03025	0,03	0,03–0,04
	ЭСНТ	0,0545	0,053–0,056	0,08	0,07–0,08
PM <sub>2,5</sub>	Контроль	0,046	0,0415–0,04925	0,71	0,64–0,76
	Сигареты	0,94	0,5165–1,2	14,46	7,95–18,46
	ЭСДН	0,0715	0,06–0,0795	1,10	0,92–1,22
	ЭСНТ	0,0705	0,06225–0,071	1,08	0,96–1,09
PM <sub>10</sub>	Контроль	0,0475	0,04575–0,048825	0,32	0,30–0,33
	Сигареты	0,89665	0,50375–1,149975	5,98	3,36–7,67
	ЭСДН	0,07815	0,06275–0,091975	0,52	0,42–0,61
	ЭСНТ	0,07385	0,06425–0,074775	0,49	0,43–0,50

Примечание: *Me* – медиана; \* – интерквартильный размах.

С учетом сведений о направленности действия различных веществ на основании данных из Приложения 2 к руководству Р 2.1.10.1920-04 был сформирован перечень критических органов и систем, для которых ожидается неблагоприятное воздействие исследуемых веществ при однонаправленном воздействии (табл. 4).

Анализ комбинированного однонаправленного действия различных веществ на отдельные органы и системы, выраженные в виде значений индекса опасности *HI*, показал, что наиболее высокие значения острого риска характерны для органов дыхания и системного действия на организм при курении сигарет – величины риска 28,68 и 26,02 с учетом фоновых концентраций, и 26,54 и 24,86 – без учета фоновых концентраций (острый добавочный риск) соответственно (табл. 5, 6). Следует отметить, что значения острого риска для всех органов и систем, чувствительных к изученным компонентам, имеют наименьшие уровни при сценарии потребления

ЭСНТ, которые практически не отличаются от уровней контрольной группы.

Анализ значений острого риска и острого добавочного риска показывает, что вклад фонового загрязнения не оказывает существенного влияния на формирование острого риска, о чем свидетельствует незначительная разница в уровнях риска (см. табл. 5, 6).

Несмотря на ряд мер, предпринятых для чистоты проводимого эксперимента, следует отметить объективные факторы, которые создают сложности в оценке полученных результатов:

1. Для сравнительной оценки выделения вредных веществ полагалось бы унифицировать количество потребляемой продукции разных видов. Однако нами моделировался фактический процесс потребления табака или никотина реальными потребителями этих видов продукции, выравненный по количеству сеансов потребления. По этой причине указанной неопределенностью можно пренебречь.

Таблица 4

## Перечень критических органов и систем и действующих на них веществ

Критические органы и системы	Количество веществ с односторонним действием	Вещество
Органы дыхания	6	Толуол, формальдегид, взвешенные частицы PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> , азота оксид, азота диоксид
Нервная система	1	Толуол
Развитие	2	1,3-бутадиен, углерода монооксид
Глаза	3	Толуол, формальдегид, ацетальдегид
Кровь	1	Углерода оксид
Системное действие на организм	2	Взвешенные частицы PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub>

Таблица 5

Значения индексов опасности острого неканцерогенного риска (*HI*) от комбинированного действия веществ для различных органов и систем с учетом фоновых концентраций

Вид эксперимента	Значения острого неканцерогенного риска для отдельных органов и систем (индекс опасности <i>HI</i> ) при экспозиции 4,5 ч					
	органы дыхания	системное действие	нервная система	развитие	глаза	кровь
Контрольная группа (некурящие)	2,14	1,16	0,001	1,62	1,08	1,62
Курение сигарет	28,68	26,02	0,014	18,52	5,11	18,52
Потребление ЭСДН	2,86	1,89	0,002	4,58	3,08	4,58
Потребление ЭСНТ	2,41	1,58	0,001	1,67	1,12	1,67

Таблица 6

Значения индексов опасности острого неканцерогенного риска (*HI*) от комбинированного действия веществ для различных органов и систем без учета фоновых концентраций

Вид эксперимента	Значения острого <b>добавочного</b> неканцерогенного риска для отдельных органов и систем (индекс опасности <i>HI</i> ) при экспозиции 4,5 ч					
	органы дыхания	системное действие	нервная система	развитие	глаза	кровь
Контрольная группа (некурящие)	–	–	–	–	–	–
Курение сигарет	26,54	24,86	0,01	16,90	4,04	16,90
Потребление ЭСДН	0,72	0,74	0,001	2,96	2,00	2,96
Потребление ЭСНТ	0,26	0,42	0,00	0,05	0,04	0,05

2. В ходе эксперимента отмечено наличие «веществ-маркеров» в воздухе помещения в контрольной группе и на стадии фоновых (начальных) концентраций.

3. Ряд «веществ-маркеров» присутствует в атмосферном воздухе и может влиять на результаты эксперимента.

4. В целях эффективного лабораторного обнаружения «веществ-маркеров» в воздухе эксперимент не предусматривал вентиляцию помещения. По этой причине полученные абсолютные значения могут не совпадать с аналогичными данными, полученными другими исследователями.

Анализ динамики добавочного острого риска показывает, что из всех видов исследованной продукции наибольший добавочный острый риск вносит курение сигарет (рисунок). В целом для всех

способов потребления табака или никотина характерно увеличение добавочного риска в течение эксперимента, что обусловлено увеличением концентрации вредных веществ. В то же время нарастание добавочного риска наиболее выражено в случае курения сигарет, что иллюстрирует рисунок. При употреблении ЭСДН и ЭСНТ динамика роста добавочного риска была существенно ниже практически для всех показателей, а в ряде случаев эта динамика равна нулю или даже отрицательна.

**Выводы.** Оценка риска здоровью, выполненная на основании результатов лабораторных исследований проб воздуха закрытых помещений, с учетом смоделированного в ходе эксперимента сценария воздействия в течение 4,5 ч показала, что употребление ЭСДН и ЭСНТ существенным образом не меняет состав воздуха и не создает при этом

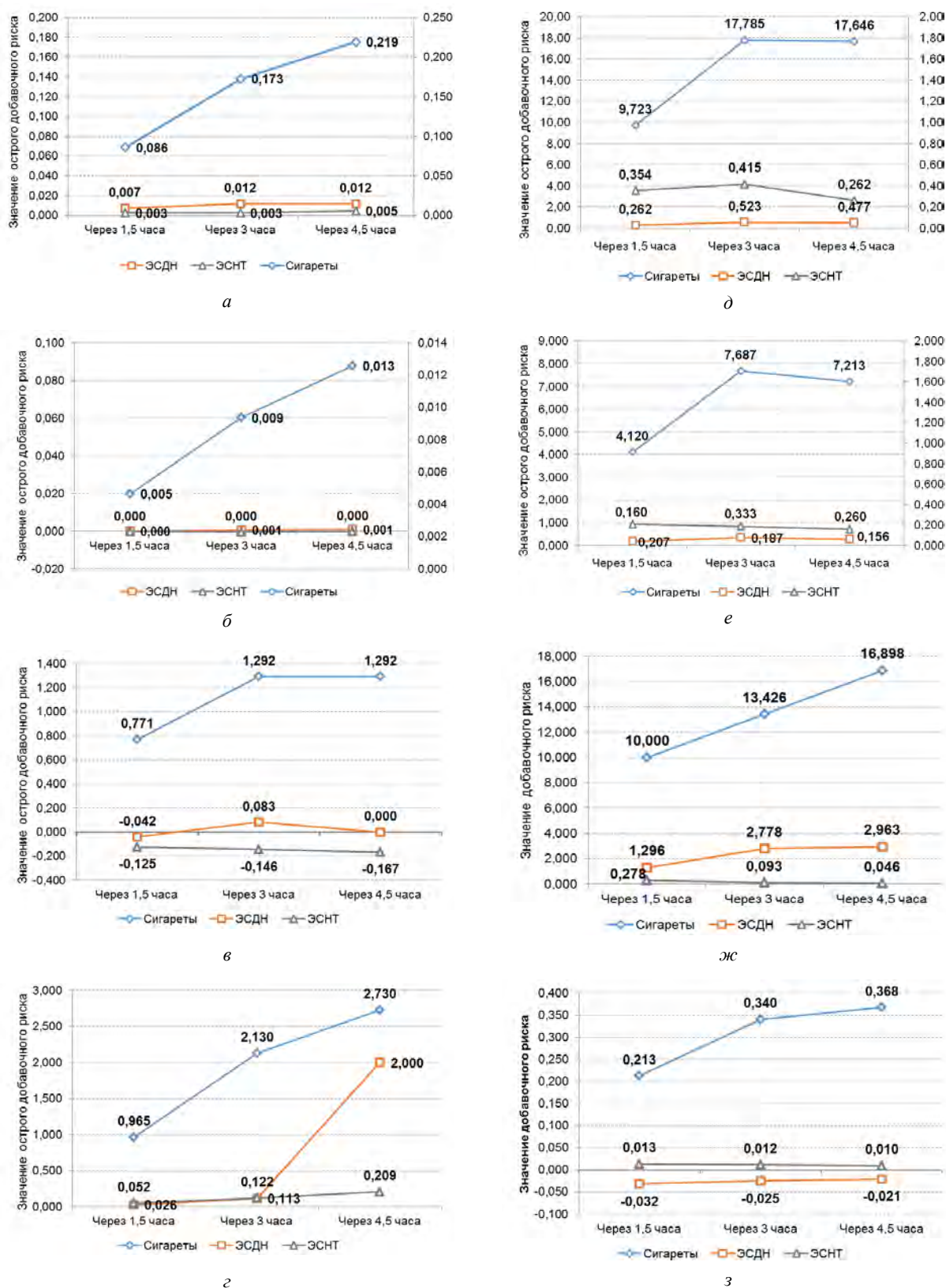


Рис. Динамика добавочного острого риска при различных способах потребления табака или никотина:  
 а – от воздействия бензола; б – от воздействия толуола; в – от воздействия формальдегида;  
 г – от воздействия ацетальдегида; д – от воздействия взвешенных частиц PM<sub>2,5</sub>; е – от воздействия  
 взвешенных частиц PM<sub>10</sub>; ж – от воздействия оксида углерода; з – от воздействия оксида азота (II)

неприемлемого острого риска для здоровья человека. При рассмотрении комбинированного действия веществ-загрязнителей на органы и системы было установлено незначительное превышение допустимого риска для органов дыхания, глаз и системного действия, которое практически не отличается от уровней контрольной группы. В то же время курение сигарет формирует неприемлемые уровни острого риска уже через 1,5 ч эксперимента, которые были обусловлены повышением концентраций ацетальдегида, формальдегида, взвешенных частиц  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$  и монооксида углерода. При использовании ЭСДН повышенные

уровни риска достигались через 3 ч и только от воздействия двух веществ – ацетальдегида и оксида углерода.

Полученные данные позволяют рекомендовать оборудование отдельных мест для курения ЭСДН, ЭСНТ и табачных сигарет, поскольку потребители ЭСДН и ЭСНТ могут подвергаться добавочному риску от воздействия табачного дыма.

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

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

### Список литературы

1. Зубаирова Л.Д., Зубаиров Д.М. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Казанский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 369–373.
2. Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 6. – С. 11–15.
3. Мониторинг употребления табака и профилактическая политика [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2017. – URL: <http://www.who.int/fctc/mediacentre/press-release/wntd-2017/en> (дата обращения: 27.01.2021).
4. Электронные системы доставки никотина и электронные системы доставки никотина (ENDS/ENNSDs). Отчет [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2017. – URL: <https://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic-cigarettes-january-2017/en> (дата обращения: 27.01.2021).
5. Изучение влияния основных компонентов электронных сигарет на организм человека. Актуальные проблемы потребительского рынка товаров и услуг / А.В. Валова, Р.Н. Гарипова, О.Ю. Попова, П.И. Цапков // Актуальные проблемы потребительского рынка товаров и услуг: материалы IV Международной заочной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Кировского ГМУ. – Киров, 2017. – С. 31–34.
6. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Электронные системы доставки никотина и нагревания табака (электронные сигареты): обзор литературы // Наркология. – 2019. – № 9. – С. 77–100.
7. Курение электронных сигарет студентами медицинского Вуза / А.С. Богачева, Е.В. Зарицкая, И.Ш. Якубова, Н.Ю. Новикова, М.А. Лаушкин // Профилактическая медицина – 2019: сборник научных трудов всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Часть 1 / под ред. А.В. Мельцера, И.Ш. Якубовой. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2019. – С. 75–79.
8. Влияние курения классических, электронных сигарет и кальянов на организм человека, в том числе на полость рта / Е.И. Шпак, А.Н. Галкин, Е.В. Удальцова, Т.В. Герасимова // Актуальные проблемы медицинской науки и образования: сборник статей VI Международной научной конференции. – 2017. – С. 188–192.
9. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program / M.R. Smith, B. Clark, F. Ljudicke, J.P. Schaller, P. Vanscheeushhijck, J. Hoeng, M.C. Peitsch // Regul Toxicol Pharmacol. – 2016. – Vol. 81, № 2. – P. S17–S26. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.07.006
10. Оценка вероятности снижения рисков, связанных с курением обычных сигарет, при переходе на использование технологии THS2.2 (IQOS) / Г.К. Байдильдинова, С.К. Муханова, Ш.Д. Сергазы, С.В. Михаловский, А.Е. Гуляев, Т.С. Нургожин // Медицина (Алматы). – 2019. – Т. 200, № 2. – С. 42–50.
11. Levels of selected analytes in the emissions of «heat not burn» tobacco products that are relevant to assess human health risks / N. Mallock, L. Bjoss, R. Burk, M. Danziger, T. Shhelsch, H. Hahn, H.-L. Trieu, J. Hahn [et al.] // Archives of Toxicology. – 2018. – Vol. 92, № 6. – P. 2145–2149. DOI: 10.1007/s00204-018-2215-y
12. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure / G.St. Helen, P. Jacob III, N. Nardone, N.L. Benowitz // Tobacco control. – 2018. – № 27. – P. S30–S36. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054321
13. Завельская А.Я., Сырцова Л.Е., Левшин В.Ф. Пассивная экспозиция к табачному дыму из окружающей среды и риск развития рака шейки матки // Наркология. – 2015. – Т. 167, № 11. – С. 52–56.
14. Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 73–77.
15. Похазникова М.А., Кузнецова О.Ю., Лебедев А.К. Распространенность пассивного курения и других факторов риска хронической обструктивной болезни легких в Санкт-Петербурге // Российский семейный врач. – 2015. – № 4. – С. 21–28.
16. Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality / M.I. Mitova, P.B. Kampelos, K.G. Gujon-Ginlinger, S. Mader, N. Mott'e, Je.G. Ruzhe, M. Farini, A.R. Triker // Regul Toxicol Pharmacol. – 2016. – № 80. – P. 91–101. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.06.005
17. Validation of selected analytical method using accuracy profiles to assess the impact of Tobacco Heating System on indoor air quality / N. Mottier, M. Tharin, C. Cluse, J.-R. Crudo, M.G. Lueso, C.G. Goujon-Ginglinger, A. Jaquier, M.I. Mitova [et al.] // Talanta. – 2016. – № 158. – P. 165–178. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.05.022

18. Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes / H. Li, J. Luo, H. Jiang, H. Zhang, F. Zhu, S. Hu, H. Hou, J. Hu, J. Pang // *Nicotine Tob Res.* – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 111–118. DOI: 10.1093/ntr/nty005
19. Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: Ultrafine particle pollution and age-related dose assessment / C. Protano, M. Manigrasso, P. Avino, M. Vitali // *Environment international.* – 2017. – № 107. – P. 190–195. DOI: 10.1016/j.envint.2017.07.014
20. Сравнительные исследования компонентного состава сигарет и стиков «Parliament» для системы нагревания табака IQOS / И.В. Моисеев, Д.О. Подкопаев, В.М. Савин, В.В. Лёзный, Р.П. Приходько, Т.П. Симдянова, М.Б. Мойсеев, И.А. Филатова [и др.] // *Международный индустриальный табачный журнал «Тобакко-Ревю».* – 2017. – Т. 83, № 2. – С. 50–61.
21. Гигиеническая оценка химического состава загрязнителей, образующихся при различных способах потребления никотинсодержащей продукции. / Е.В. Зарицкая, И.Ш. Якубова, А.Ю. Михеева, Л.А. Аликбаева // *Гигиена и санитария.* – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 638–644.
22. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes / M.L. Goniewicz, J. Knysak, M. Gawron, L. Kosmider, A. Sobczak, J. Kurek, N. Benowitz // *Tobacco Control.* – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 133–139. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050859
23. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? / T. Schripp, D. Markewitz, E. Uhde, T. Salthammer // *Indoor Air.* – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 25–31. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2012.00792.x

*Оценка острого ингаляционного риска здоровью от воздействия продуктов потребления никотинсодержащей продукции в воздухе закрытых помещений / Е.В. Зарицкая, В.Н. Федоров, И.Ш. Якубова // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 61–71. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.06*

UDC 614.7

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.06.eng



Research article

## ASSESSING ACUTE INHALATION HEALTH RISK CAUSED BY EXPOSURE TO PRODUCTS CREATED BY NICOTINE-CONTAINING STUFF CONSUMPTION IN ENCLOSED SPACES

**E.V. Zaritskaya<sup>1,2</sup>, V.N. Fedorov<sup>1,2</sup>, I.S. Iakubova<sup>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

*Contemporary research reveals that electronic devices for nicotine consumption produce not so negative effects on health due to adverse chemicals being emitted in substantially lower quantities. Nevertheless, such consumption still results in emission of various organic and non-organic substances with their effects on health being rather unpredictable. It is necessary to conduct additional studies, including those focusing on passive smoking of electronic cigarettes and assessing health risks caused by exposure to them.*

© Zaritskaya E.V., Fedorov V.N., Iakubova I.S., 2021

**Ekaterina V. Zaritskaya** – Head of the Laboratory Research Department, post-graduate student at the Department for Preventive Medicine and Health Protection (e-mail: zev-79@mail.ru; tel.: +7 (812) 717-96-43; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2481-1724>).

**Vladimir N. Fedorov** – Researcher at the Department for Analysis, Assessment, and Prediction of the Environment and Population Health in the Arctic regions in the Russian Federation; Junior researcher (e-mail: vf1986@mail.ru; tel.: +7 (812) 717-01-54; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1378-1232>).

**Irek S. Iakubova** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Preventive Medicine and Health Protection (e-mail: yakubova-work@yandex.ru; tel.: +7 (812) 543-17-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2437-1255>).

*Our research goal was to assess acute health risks caused by passive consumption of tobacco and nicotine-containing products.*

*We built a model for tobacco or nicotine consumption by actual consumers (volunteers) and the process was evened as per a number of consumption sessions. We examined three products: tobacco cigarettes (cigarettes), electronic nicotine delivery system (ENDS), and a tobacco heating system (IQOS). Background air quality parameters were measured in a specifically organized enclosed space prior to each study session. We also conducted experiments in so called «reference groups» when research participants didn't consume the examined products but were in the same conditions. Health risks were assessed as per the Guide R 2.1.10.1920-04 «The Guide on assessing health risks caused by exposure to chemicals that pollute the environment».*

*Use of ENDS and IQOS does not result in significant changes in air composition and does not cause unacceptable acute health risk. Combined effects produced by contaminants on organs and systems resulted in health risks for respiratory organs, eyes, and body as a whole being insignificantly higher than permissible levels; these risks were practically the same as those detected for a reference group. Tobacco smoking resulted in unacceptable acute risks 1.5 hours after an experiment started; these risks were caused by elevated concentrations of such contaminants as acetaldehyde, formaldehyde, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, and carbon monoxide.*

**Key words:** health risk, acute risk, acute additional risk, passive smoking, tobacco, nicotine-containing products, cigarettes, electronic nicotine delivery systems, electronic tobacco heating devices.

## References

1. Zubairova L.D., Zubairov D.M. Kurenje kak faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevanii [Smoking as a risk factor causing cardiovascular diseases]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2006, no. 5, pp. 369–373 (in Russian).
2. Krasnova Yu.N. Effects of tobacco smoking on the respiratory system. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 2015, no. 6, pp. 11–15 (in Russian).
3. Tobacco use monitoring and preventive policy. *World health organization*, 2017. Available at: <http://www.who.int/fctc/mediacentre/press-release/wntd-2017/en> (27.01.2021).
4. Electronic Nicotine Delivery Systems and Nicotine Delivery Systems (ENDS/EnNDS). Report. *World health organization*, 2017. Available at: <https://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic-cigarettes-january-2017/en> (27.01.2021).
5. Valova A.V., Garipova R.N., Popova O.Yu., Tsapok P.I. Izuchenie vliyaniya osnovnykh komponentov elektronnykh sigaret na organizm cheloveka. Aktual'nye problemy potrebitel'skogo rynka tovarov i uslug [Examining influence exerted by basic components in electronic cigarettes on a human body. Vital issues related to consumer goods and services]. *Aktual'nye problemy potrebitel'skogo rynka tovarov i uslug: Materialy IV mezhdunarodnoi zaochnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 30-letiyu Kirovskogo GMU*. Kirov, 2017, pp. 31–34 (in Russian).
6. Salagai O.O., Sakharova G.M., Antonov N.S. Electronic nicotine delivery and tobacco heating systems (E-cigarettes): literature review. *Narkologiya*, 2019, no. 9, pp. 77–100.
7. Bogacheva A.S., Zaritskaya E.V., Yakubova I.Sh., Novikova N.Yu., Laushkin M.A. Kurenje elektronnykh sigaret studentami meditsinskogo VUZa [Electronic cigarettes smoking by students attending a medical HEE]. *Profilakticheskaya meditsina – 2019: sbornik nauchnykh trudov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Chast' 1. In: A.V. Mel'tser, I.Sh. Yakubova eds. Sankt-Peterburg, Izdatel'stvo SZGMU im. I.I. Mechnikova Publ., 2019, pp. 75–79 (in Russian).
8. Shpak E.I., Galkin A.N., Udal'tsova E.V., Gerasimova T.V. Vliyanie kurenija klassicheskikh, elektronnykh sigaret i kal'yanov na organizm cheloveka, v tom chisle na polost' rta [Impacts produced by classic cigarettes, e-cigarettes, and hookahs smoking on a human body, including the oral cavity]. *Aktual'nye problemy meditsinskoi nauki i obrazovaniya: sbornik statei VI Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii*, 2017, pp. 188–192 (in Russian).
9. Smith M.R., Clark B., Ljudicke F., Schaller J.P., Vanscheeushijck P., Hoeng J., Peitsch M.C. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, vol. 81, no. 2, pp. S17–S26. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.07.006
10. Baidil'dinova G.K., Mukhanova S.K., Sergazy Sh.D., Mikhlovskii S.V., Gulyaev A.E., Nurgozhin T.S. Estimating a probability of reducing risks associated with smoking conventional cigarettes using the THS2.2 (IQOS) technology. *Meditsina (Almaty)*, 2019, vol. 200, no. 2, pp. 42–50 (in Russian).
11. Mallock N., Bjoess L., Burk R., Danziger M., Shhelsch T., Hahn H., Trieu H.-L., Hahn J. [et al.]. Levels of selected analytes in the emissions of «heat not burn» tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Archives of Toxicology*, 2018, vol. 92, no. 6, pp. 2145–2149. DOI: 10.1007/s00204-018-2215-y
12. Helen G.St., Jacob III P., Nardone N., Benowitz N.L. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tobacco control*, 2018, no. 27, pp. S30–S36. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054321
13. Zavel'skaya A.Ya., Syrtsova L.E., Levshin V.F. Passive smoking and the risk of cervical cancer. *Narkologiya*, 2015, vol. 167, no. 11, pp. 52–56 (in Russian).
14. Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A. Passive smoking and respiratory diseases. *Meditsinskii al'yans*, 2016, no. 3, pp. 73–77 (in Russian).
15. Pokhaznikova M.A., Kuznetsova O.Yu., Lebedev A.K. The prevalence of passive smoking and other risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in Saint Petersburg. *Rossiiskii semeinyi vrach*, 2015, no. 4, pp. 21–28 (in Russian).
16. Mitova M.I., Kampelos P.B., Gujon-Ginlinger K.G., Mader S., Mott'e N., Ruzhe Je.G., Farini M., Triker A.R. Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, no. 80, pp. 91–101. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.06.005



17. Mottier N., Tharin M., Cluse C., Crudo J.-R., Lueso M.G., Goujon-Ginglinger C.G., Jaquier A., Mitova M.I. [et al.]. Validation of selected analytical method using accuracy profiles to assess the impact of Tobacco Heating System on indoor air quality. *Talanta*, 2016, no. 158, pp. 165–178. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.05.022
18. Li H., Luo J., Jiang H., Zhang H., Zhu F., Hu S., Hou H., Hu J., Pang J. Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes. *Nicotine. Tob. Res.*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 111–118. DOI: 10.1093/ntr/nty005
19. Protano C., Manigrasso M., Avino P., Vitali M. Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: Ultrafine particle pollution and age-related dose assessment. *Environment international*, 2017, no. 107, pp. 190–195. DOI: 10.1016/j.envint.2017.07.014
20. Moiseev I.V., Podkopaev D.O., Savin V.M., Leznyi V.V., Prikhod'ko R.P., Simdyanova T.P., Moiseyak M.B., Filatova I.A. [et al.]. Sravnitel'nye issledovaniya komponentnogo sostava sigaret i stikov «Parliament» dlya sistemy nagrevaniya tabaka IQOS [Comparative studies on component structure of «Parliament» cigarettes and tobacco units for IQOS tobacco heating devices]. *Mezhdunarodnyi industrial'nyi tabachnyi zhurnal «Tobakko-Revyu»*, 2017, no. 2 (83), pp. 50–61 (in Russian).
21. Zaritskaya E.V., Yakubova I.Sh., Mikheeva A.Yu., Alikbaeva L.A. Hygienic assessment of chemical composition of pollutants generated in various ways of consumption nicotine-containing product. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 6, pp. 638–644 (in Russian).
22. Goniewicz M.L., Knysak J., Gawron M., Kosmider L., Sobczak A., Kurek J., Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco Control*, 2014, vol. 23, no. 2, pp. 133–139. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050859
23. Schripp T., Markewitz D., Uhde E., Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air*, 2013, vol. 23, no. 1, pp. 25–31. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2012.00792.x

*Zaritskaya E.V., Fedorov V.N., Yakubova I.S. Assessing acute inhalation health risk caused by exposure to products created by nicotine-containing stuff consumption in enclosed spaces. Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 61–71. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.06.eng*

Получена: 29.09.2020

Принята: 07.06.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

## СИСТЕМА ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ В ДЕТСКИХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ

В.В. Васильев<sup>1,2,3</sup>, М.В. Перекусихин<sup>4</sup>, Е.В. Васильев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Пензенский государственный университет, Россия, 440026 г. Пенза, ул. Красная, 40

<sup>2</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, 440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8а

<sup>3</sup>Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко, Россия, 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28

<sup>4</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пензенской области, Россия, 440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 36

<sup>5</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Пензенской области, Россия, 440026, г. Пенза, ул. Маршала Крылова, 3

*Изучена заболеваемость по обращаемости, распространенность поведенческих факторов среди детей в возрасте 10–14 лет, обучающихся в школах с различными системами формирования здорового образа жизни. Если в 2008 г. в начале внедрения непрерывной системы формирования здорового образа жизни уровни впервые зарегистрированной и общей заболеваемости у детей в возрасте 10–14 лет, обучающихся в экспериментальной и контрольных школах, различались незначительно, то через 10 лет, в 2018 г., первичная и общая заболеваемость у детей, обучающихся в экспериментальных школах, существенно ниже, чем в контрольных школах. Прежде всего, это относится к таким школьно обусловленным болезням, как болезни глаза и его придаточного аппарата, органов дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, травмам, отравлениям и некоторым последствиям воздействия внешних причин. Данные опроса учащихся по оценке своего здоровья согласуются с данными заболеваемости по обращаемости: школьники экспериментальных школ значительно реже, чем в контрольных школах, оценивали состояние здоровья как плохое, у них реже встречались плохое настроение, раздражительность.*

*Оценка ведения детьми здорового образа жизни, включающей комбинацию из пяти компонентов: ежедневного потребления овощей и фруктов, продолжительности сна не менее 8 ч, двигательной активности не менее одного часа в день, нахождения перед экраном не более 2 ч, постоянного воздержания от алкоголя и курения табака показала, что в экспериментальных школах доля учащихся со сформированными навыками здорового поведения выше, чем в контрольных школах. В 5–6-х классах соответственно  $18,7 \pm 1,62\%$  и  $11,0 \pm 1,43\%$  ( $t=3,56$ ), в 7–8-х- классах  $19,2 \pm 2,09\%$  и  $11,8 \pm 1,41\%$  ( $t=2,93$ ).*

**Ключевые слова:** дети, общеобразовательные организации, непрерывная система формирования здорового образа жизни, заболеваемость, опрос, самооценка здоровья, распространенность поведенческих факторов, навыки здорового поведения.

В современных условиях, когда первичная и вторичная массовые профилактики не обеспечивают желаемых результатов [1], о чем свидетельствует, в частности, отсутствие позитивных тенденций в состоянии соматического и психического здоровья детей школьного возраста [2–4], актуальным становится превращение школьной среды в ресурс для улучшения их здоровья и повышения благополучия для каждого человека [5, 6], что диктует уделять

больше внимания изучению и анализу различных факторов, обеспечивающих здоровье детей и подростков, чем просто снижению рисков [7].

К факторам, рассматриваемым как ресурс для укрепления здоровья обучающихся относят, прежде всего, медицинское обеспечение по месту обучения [8, 9], воспитание у учащихся потребности в ведении здорового образа жизни (ЗОЖ) [10–13], содействие позитивным изменениям в поведении,

© Васильев В.В., Перекусихин М.В., Васильев Е.В., 2021

**Васильев Валерий Валентинович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены, общественного здоровья и здравоохранения (e-mail: vvv1755@yandex.ru; тел.: 8 (909) 316-01-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-2489>).

**Перекусихин Михаил Владимирович** – руководитель (e-mail: sanepid@sura.ru; тел.: 8 (8412) 55-26-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7407-9493>).

**Васильев Евгений Валериевич** – врач по общей гигиене (e-mail: vasilev-ev87@mail.ru.; тел.: 8 (8412) 56-46-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2699-8692>).

физической активности, питании, самооценке здоровья [14, 15].

Санитарное просвещение и гигиеническое обучение, осуществляемое образовательными организациями (ОО) через формирование знаний и убеждений, развитие умений и навыков здоровых поведенческих выборов, может предотвратить появление многих поведенческих факторов риска [10, 16]. Успешность зависит от взаимодействия ОО с первичным звеном здравоохранения [17], семьями и многочисленными партнерами [18].

Приобщение детей к сохранению и укреплению своего здоровья через формирование установок на ведение здорового образа жизни предлагается осуществлять с детства в процессе их обучения с учетом особенностей поведения в отношении собственного здоровья, мест проживания [19–21]. В связи с этим актуальным является изучение опыта осуществления учебного процесса, сберегающего здоровье учащихся общеобразовательных организаций, что может помочь определить характер необходимых вмешательств.

**Цель исследования** – сравнительная оценка двух систем организации образования обучающихся в школах, различающихся медицинским обеспечением и системой формирования здорового образа жизни.

**Материалы и методы.** Объектами наблюдения служили шесть общеобразовательных организаций г. Пензы, единицей наблюдения – учащиеся этих школ. В соответствии с поставленной целью путем анализа данных статистической отчетности (форма № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях») за 2008 и 2018 г. Ретроспективно изучена заболеваемость детей в возрасте 10–14 лет, обучающихся в трех экспериментальных (в 2008 г. – 1087 человек, в 2018 г. – 1126 человек) и трех контрольных школах (соответственно 982 и 1018 человек). Рассчитаны показатели заболеваемости по обращаемости. В этих же школах в ноябре – декабре 2018 г. проведено исследование с использованием анкеты, содержащей 30 вопросов, отражающих образ жизни, скрининговую оценку состояния здоровья и самочувствия, отношение к школе (в соответствии с международным опросником Health Behaviour in School-aged Children). На добровольных условиях, анонимно опрошено 1935 учащихся, из которых 1054 обучались в экспериментальных школах (ЭШ) (579 – в 5–6-х классах, 475 – 7–8-х классах), 881 – в контрольных школах (КШ) (355 – в 5–6-х классах и 526 – 7–8-х классах).

К экспериментальным школам отнесены МБОУ СОШ № 74, МБОУ гимназия «САН», МБОУ гимназия № 13, на базе которых в 2008 г. были открыты отделения профилактики и реабилитации [22], и где в том же году в учебный процесс внедрена система непрерывного формирования здорового образа жизни учащихся. В физиотерапевтическом, массажном ка-

бинетах, тренажерных залах, кабинетах лечебной физкультуры, открытых на базе ЭШ, по назначению врача без отрыва от учебно-воспитательного процесса учащиеся получали оздоровительные процедуры, стоматологическую помощь и консультации по коррекции поведенческих факторов. Экспериментальные организации, где система школьной медицины наряду с традиционными медицинскими кабинетами дополнительно представлена отделениями профилактики и реабилитации, можно рассматривать, как ресурс укрепления здоровья, что позволяет обеспечить сберегающий учебный процесс и сохранение здоровья обучающихся, что сегодня считается важнейшей задачей государства [23].

В ЭШ формирование ЗОЖ учащихся проводится на основе межведомственного взаимодействия и секторального партнерства при активном содействии родителей, а компоненты формирования ЗОЖ входят в урочную, внеурочную и проектную деятельность обучающихся (рисунк).

В ЭШ внедрена система непрерывного образования по формированию ЗОЖ, включающая изучение в рамках регионального компонента образовательной программы предметов «Здоровый образ жизни» в младшем и среднем звеньях и «Основы здорового образа жизни» в старшем звене, а также закрепление навыков и умений по здоровому образу жизни в ходе изучения учащимися школьных дисциплин на уроках физической культуры, биологии, химии, физики, географии, основ безопасности жизнедеятельности. Целью непрерывного образования по формированию ЗОЖ является выработка ценностной ориентации на здоровье и соответствующие этому стереотипы поведения. Непрерывное образование учащихся 1–11-х классов осуществляется с использованием авторской методики, разработанной по согласованию с правительством Пензенской области, учеными в сотрудничестве со специалистами управления Роспотребнадзора по Пензенской области и педагогами школ. Авторским коллективом в 2008–2009 гг. подготовлен учебно-методический комплект, состоящий из 11 пособий и учебников, в том числе электронных, содержащих развивающие и ролевые игры. Наряду с обучением и воспитанием используются различные технологии: коммуникации, волонтерство и партнерство. Все это вместе взятое позволяет расширить информирование учащихся и родителей, педагогов и персонал школы о факторах риска и обеспечить мотивирование и создание условий для развития навыков ЗОЖ.

В качестве контрольных школ отобраны МБОУ СОШ № 52, МБОУ СОШ № 56, МБОУ гимназия № 42, где система учебно-воспитательного процесса не предусматривает наличие и функционирование отделений профилактики и реабилитации (школьная медицина представлена лишь медицинскими кабинетами), отсутствует система непрерывного образования по формированию ЗОЖ.



Рис. Межведомственное взаимодействие и социальное партнерство в процессе формирования гигиенической культуры и ЗОЖ

Все шесть школ расположены в Октябрьском районе города, где не имеется промышленных предприятий, а медицинское обслуживание несовершеннолетних территориально осуществляется одной детской поликлиникой – ГБУЗ «Городская детская поликлиника № 6».

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью статистического калькулятора. При определении статистической значимости величин исследуемых выборок использовали критерий Стьюдента ( $t$ ).

**Результаты и их обсуждение.** По результатам изучения обращаемости детей в 2008 г. по причине заболеваний показатели впервые в жизни зарегистрированной (первичной) и общей заболеваемости детей в возрасте 10–14 лет, обучающихся в экспериментальных и контрольных школах, достоверно не различались ( $t_1=1,67$ ;  $t_2=1,22$ ). Уровень первичной заболеваемости детей в возрасте 10–14 лет в 2018 г. в сравнении с 2008 г. достоверно снизился, как у обучающихся в экспериментальной, так и контрольных школах (табл. 1). Но темп прироста заболеваемости в 2018 г. по отношению к 2008 г. у детей, обучающихся в ЭШ, составил минус 6,47 %, у обучающихся в КШ только минус 1,37 %. Также за 10 лет наблюдения произошло снижение показателя

общей заболеваемости, темп ее прироста у учащихся ЭШ составил минус 6,61 %, в КШ минус 3,11 %.

В 2018 г. уровни первичной и общей заболеваемости детей, обучающихся в экспериментальных школах, были достоверно ниже, чем у детей из контрольных школ (табл. 2 и 3). Показатели первичной заболеваемости детей, обучающихся в ЭШ, по таким классам болезней, как болезни глаза и его придаточного аппарата, органов дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, травмы, отравления и некоторые последствия воздействия внешних причин, значительно ниже, чем у их сверстников в КШ (см. табл. 2). По остальным классам болезней в показателях заболеваемости детей достоверных различий не выявлено.

Показатели распространенности болезней глаза и его придаточного аппарата, органов дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, травм, отравлений и некоторых последствий воздействия внешних причин среди детей, обучающихся в экспериментальных школах, достоверно ниже, чем среди учащихся контрольных школ (см. табл. 3).

Таким образом, у детей, обучающихся в экспериментальных школах, где в учебно-воспитательный процесс с 2008 г. внедрена современная

Таблица 1

Заболеваемость детей в возрасте 10–14 лет за 2008 и 2018 г. (на 1000 детей соответствующего возраста)

Заболеваемость	ЭШ		<i>t</i>	КШ		<i>t</i>
	2008 г.	2018 г.		2008 г.	2018 г.	
Первичная	2547,43 ± 60,22	2382,54 ± 54,08	15,4	2528,91 ± 62,75	2494,31 ± 60,50	3,1
Общая	3056,27 ± 76,03	2854,17 ± 68,65	16,8	3071,52 ± 80,49	2976,19 ± 76,01	7,6

Таблица 2

Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость детей в возрасте 10–14 лет за 2018 г.  
(на 1000 детей соответствующего возраста)

Наименование класса болезни	ЭШ	КШ	<i>t</i>
	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	
Всего заболеваний	2382,54 ± 54,08	2494,31 ± 60,50	10,44*
Инфекционные и паразитарные болезни	69,06 ± 7,55	67,42 ± 7,8	0,42
Новообразования	4,63 ± 2,02	5,13 ± 2,24	0,24
Болезни крови и кроветворных органов	3,46 ± 1,75	3,86 ± 1,94	0,20
Болезни эндокринной системы, расстройств питания	10,90 ± 3,09	13,72 ± 3,64	1,09
Болезни нервной системы	29,22 ± 5,02	30,87 ± 5,42	0,51
Болезни глаза и его придаточного аппарата	68,16 ± 7,51	87,03 ± 8,83	4,67*
Болезни уха и сосцевидного отростка	48,0 ± 6,37	44,14 ± 6,44	1,08
Болезни системы кровообращения	11,25 ± 3,14	12,98 ± 3,55	0,67
Болезни органов дыхания	1483,86 ± 25,25	1519,26 ± 27,84	4,86*
Болезни органов пищеварения	247,77 ± 12,86	266,53 ± 13,86	3,63*
Болезни кожи и подкожной клетчатки	61,73 ± 7,17	62,07 ± 7,56	0,30
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	66,61 ± 7,43	81,56 ± 8,58	3,73*
Болезни мочеполовой системы	73,02 ± 7,75	68,13 ± 7,90	1,23
Врожденные аномалии	6,73 ± 2,43	6,65 ± 2,58	0,19
Травмы, отравления и некоторые последствия воздействия внешних причин	198,14 ± 11,8	224,96 ± 13,09	5,37*

Примечание: \* – здесь и далее в табл. 3 достоверные различия в уровнях заболеваемости обучающихся в ЭШ и КШ (*t* > 2).

Таблица 3

Общая заболеваемость детей в возрасте 10–14 лет за 2018 г. (на 1000 детей соответствующего возраста)

Наименование класса болезни	ЭШ	КШ	<i>t</i>
	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	
Всего заболеваний	2854,17 ± 68,65	2976,19 ± 76,01	10,15*
Инфекционные и паразитарные болезни	88,31 ± 8,45	79,04 ± 8,46	1,09
Новообразования	7,44 ± 2,56	8,18 ± 2,82	0,32
Болезни крови и кроветворных органов	8,08 ± 2,66	7,59 ± 2,72	0,21
Болезни эндокринной системы, расстройств питания	31,16 ± 5,18	35,52 ± 5,80	1,31
Болезни нервной системы	41,08 ± 5,91	45,56 ± 6,53	1,27
Болезни глаза и его придаточного аппарата	96,47 ± 8,80	107,17 ± 9,69	2,48*
Болезни уха и сосцевидного отростка	48,26 ± 6,38	44,49 ± 6,46	1,05
Болезни системы кровообращения	28,09 ± 4,92	25,38 ± 4,93	0,86
Болезни органов дыхания	1542,4 ± 27,25	1598,59 ± 30,66	7,38*
Болезни органов пищеварения	441,36 ± 14,79	470,14 ± 15,64	5,22*
Болезни кожи и подкожной клетчатки	74,18 ± 7,81	70,56 ± 8,02	0,91
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	96,67 ± 8,80	111,34 ± 9,86	3,39*
Болезни мочеполовой системы	130,38 ± 10,03	121,39 ± 10,23	1,99
Врожденные аномалии	22,15 ± 4,38	23,28 ± 4,72	0,37
Травмы, отравления и некоторые последствия воздействия внешних причин	198,14 ± 11,8	224,96 ± 13,09	5,37*

модель школьной медицины, а именно наряду с медицинским кабинетом на базе ОО открыты и функционируют отделения профилактики и реабилитации, налажена непрерывная система формирования ЗОЖ с 1-го по 11-й класс, спустя 10 лет показатели заболеваемости по школьно-обусловленным заболеваниям оказались значительно ниже, чем в контрольной группе. Следует отметить, что уровни впервые в жизни зарегистрированной и общей заболеваемости у детей в возрасте 10–14 лет, относящиеся по определению Всемирной организации здравоохранения к младшим подросткам, существенно выше, чем среди старших подростков (15–17 лет), у которых аналогичные показатели в среднем за 2016–2017 гг. в г. Пензе составили соответственно 1495,2 и 2308,7 на 1000 подростков соответствующего возраста. Данное обстоятельство требует более пристального внимания к здоровью детей относящихся к возрастной группе 10–14 лет, в том числе изучению и анализу факторов, влияющих на формирование здоровья.

По результатам проведенного нами опроса показатели самочувствия и здоровья учащихся в сравниваемых школах имели различия по ряду вопросов – 16,4 % обучающихся 5–6-х классов и 18,3 % 7–8-х классов в экспериментальных школах (ЭШ) оценивают свое здоровье скорее как плохое, чем удовлетворительное, а среди респондентов контрольных школ (КШ) доля таких ответов выше – соответственно 25,6 и 24,9 % ( $t = 3,67$  и  $t = 2,37$ ). Среди 5- и 6-классников, обучающихся в КШ, невротические расстройства распространены чаще: плохое настроение и раздражительность чаще одного раза в неделю встречается более чем у 1/3 5- и 6-классников, в ЭШ – у каждого четвертого ( $t = 4,65$ ), ощущение тревоги – соответственно у 29,8 и 24,8 % ( $t < 2$ ). Среди учащихся 7–8-х классов в КШ плохое настроение и раздражительность отметил каждый третий (33,8 %), в ЭШ – каждый четвертый (24,4 %) ( $t = 3,03$ ), на ощущение тревоги указали соответственно 26,0 и 28,5 % опрошенных ( $t < 2$ ). Гендерный анализ показал, что среди девочек 7–8-х классов как в ЭШ, так и в КШ чаще, чем среди мальчиков, встречались плохое настроение и раздражительность, головные боли ( $t = 2,19$ ), они хуже оценивали состояние своего здоровья ( $t = 3,15$ ).

При оценке распространенности жалоб на здоровье, которые предъявляли учащиеся, достоверных различий, за исключением распространенности головных болей среди 5- и 6-классников – 17,6 и 22,8 % ( $t = 2,06$ ), не установлено: в сравниваемых школах на головные боли пожаловался почти каждый пятый, на трудности в засыпании – каждый десятый школьник вне зависимости от возраста. На боли в других местах указали 15,7 % 5- и 6-классников в ЭШ и 16,9 % в КШ ( $t < 2$ ), среди 7- и 8-классников – соответственно 15,4 и 17,5 % ( $t < 2$ ) (табл. 4 и 5).

Самооценка здоровья учащимися 5–6-х классов совпала с психологическим восприятием ими школы: обучающиеся в ЭШ значительно чаще относились к школе позитивно – 75,8 %, чем учащиеся КШ – 67,0 % ( $t = 3,17$ ). При оценке трудности учебы ответы респондентов ЭШ и КШ отличались незначительно. Обучающиеся 7–8-х классов в ЭШ и КШ чаще, чем учащиеся 5–6-х классов отметили, что школьная программа для них трудна ( $t = 3,06$  и  $t = 2,47$ ).

Оптимальное питание может быть обеспечено при включении в рацион пяти дней в неделю и более мяса, молока, ежедневно – овощей и фруктов. Результаты опроса свидетельствуют о том, что только 2/3 опрошенных потребляют молочные продукты и мясо пять дней в неделю и более. Достоверных отличий в потреблении мяса и молочных продуктов между учащимися 5–6-х классов в ЭШ и КШ не имеется. Но среди учащихся 7–8-х классов ЭШ доля потребляющих мясо не менее пяти дней в неделю значительно больше, чем среди сверстников, обучающихся в КШ, – соответственно 66,5 и 56,8 % ( $t = 2,91$ ). Учащиеся ЭШ чаще своих сверстников в КШ потребляют фрукты – в 5–6-х классах соответственно 72,5 и 62,2 % ( $t = 3,53$ ), в 7–8-х классах – 79,5 и 59,7 % ( $t = 6,52$ ), и овощи – в 5–6-х классах – 69,9 и 59,7 % ( $t = 3,45$ ), в 7–8-х классах – 74,7 и 60,4 % ( $t = 4,52$ ). Недостаточное потребление фруктов и овощей может приводить к так называемому скрытому голоду, или дефициту питательных микроэлементов, и влиять на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, рака, диабета и ожирения. Учащиеся 7–8-х классов ЭШ чаще завтракают ежедневно по будням – 76,8 %, чем сверстники из КШ – 64,8 % ( $t = 3,95$ ). Доля 5- и 6-классников, завтракающих ежедневно, в сравниваемых группах не отличается. Число школьников 5–6-х классов, принимающих горячую пищу два раза в день и чаще, значительно больше среди обучающихся в ЭШ, чем в КШ – соответственно 69,7 и 54,4 % ( $t = 5,12$ ). Среди 7- и 8-классников доля принимающих горячую пищу два раза в день и чаще составляет соответственно в ЭШ – 66,7 % и в КШ – 60,8 % ( $t < 2$ ).

На формирование здоровья детей в пубертатном периоде оказывают существенное влияние такие поведенческие факторы, как интенсивность физической активности, продолжительность пребывания за экраном, длительность сна [17, 24]. Детей с умеренной интенсивной физической активностью (не менее 1 ч в день) существенно больше среди учащихся ЭШ, чем среди сверстников из КШ – в 5–6-х классах соответственно 67,0 и 54,4 % ( $t = 4,15$ ), в 7–8-х классах – 42,6 и 35,7 % ( $t = 2,03$ ). В обеих ОО доля детей с ежедневной физической активностью более 1 ч в день среди учащихся 7–8-х классов ниже, чем среди пятиклассников (соответственно  $t = 7,39$  и  $t = 6,07$ ). За экранами компьютеров и другой цифровой техники ежедневно более 2 ч проводит время каждый

Таблица 4

Отношения обучающихся 5–6-х классов к учебной деятельности и данные, характеризующие их самочувствие, распространенность факторов, влияющих на здоровье, %

Показатель	ЭШ	КШ	<i>t</i>
Состояние здоровья плохое	16,40 ± 1,54	25,63 ± 2,00	3,67*
Головные боли (чаще одного раза в неделю)	17,61 ± 1,58	22,81 ± 1,92	2,06*
Боли в других местах (чаще одного раза в неделю)	15,71 ± 1,51	16,90 ± 1,72	0,49
Плохое настроение, раздражительность (чаще одного раза в неделю)	25,56 ± 1,81	38,87 ± 2,24	4,65*
Ощущение тревоги (чаще одного раза в неделю)	24,87 ± 1,80	29,86 ± 2,10	1,82
Бессонница (чаще одного раза в неделю)	10,01 ± 1,25	12,95 ± 1,54	1,43
Позитивное отношение к школе	75,82 ± 1,78	67,04 ± 2,16	3,17*
Трудность учебы	14,16 ± 1,45	17,46 ± 1,74	1,46
Ежедневный завтрак по будням	77,20 ± 1,74	77,75 ± 1,91	0,19
Прием горячей пищи два раза в день и чаще	69,77 ± 1,91	54,46 ± 2,28	5,12*
Ежедневное потребление фруктов	72,54 ± 1,85	62,25 ± 2,22	3,53*
Ежедневное потребление овощей	69,95 ± 1,91	59,72 ± 2,25	3,45*
Потребление молочных продуктов пять дней в неделю и более	67,36 ± 1,95	63,38 ± 2,21	1,35
Потребление мяса пять дней в неделю и более	68,05 ± 1,94	63,94 ± 2,19	1,10
Ежедневная физическая активность (1 ч и более)	67,0 ± 1,95	54,46 ± 2,28	4,15*
Ежедневная продолжительность сна менее 8 ч	42,66 ± 2,06	47,89 ± 2,29	1,67
Ежедневное проведение времени за экраном более 2 ч	51,64 ± 2,08	56,34 ± 2,28	1,55
Еженедельное курение	1,38 ± 0,49	4,22 ± 0,92	2,72*
Еженедельное потребление пива	1,9 ± 0,57	2,82 ± 0,75	0,89
Еженедельное потребление крепких спиртных напитков	1,21 ± 0,45	1,97 ± 0,63	0,89
Участие в драках за предыдущий год	23,66 ± 1,64	23,67 ± 1,95	1,66
Обижали одноклассников за последние три месяца	19,17 ± 1,64	21,97 ± 1,90	1,09
Становились жертвами издевательств в школе	18,65 ± 1,62	21,13 ± 1,87	0,97

Примечание: \* – здесь и далее в табл. 5 достоверные различия между ответами респондентов, обучающихся в ЭШ и КШ ( $t > 2$ );

Таблица 5

Отношения обучающихся 7–8-х классов к учебной деятельности и данные, характеризующие их самочувствие, распространенность факторов, влияющих на здоровье, %

Показатель	ЭШ	КШ	<i>t</i>
Состояние здоровья плохое	18,31 ± 2,05	24,90 ± 1,89	2,37*
Головные боли (чаще одного раза в неделю)	16,74 ± 1,98	19,23 ± 1,72	0,99
Боли в других местах (чаще одного раза в неделю)	15,47 ± 1,92	17,56 ± 1,66	0,79
Плохое настроение, раздражительность (чаще одного раза в неделю)	24,47 ± 2,28	33,84 ± 2,06	3,03*
Ощущение тревоги (чаще одного раза в неделю)	26,07 ± 2,33	28,52 ± 1,97	0,85
Бессонница (чаще одного раза в неделю)	10,10 ± 1,60	12,23 ± 1,43	0,94
Позитивное отношение к школе	75,47 ± 2,28	73,54 ± 1,92	0,64
Трудность учебы	22,26 ± 2,21	23,89 ± 1,86	0,59
Ежедневный завтрак по будням	76,84 ± 2,24	64,83 ± 2,08	3,95*
Прием горячей пищи два раза в день и чаще	66,74 ± 2,50	60,84 ± 2,13	1,8
Ежедневное потребление фруктов	79,58 ± 2,15	59,70 ± 2,14	6,52*
Ежедневное потребление овощей	74,74 ± 2,31	60,46 ± 2,13	4,52*
Потребление молочных продуктов пять дней в неделю и более	66,32 ± 2,51	67,30 ± 2,13	1,74
Потребление мяса пять дней в неделю и более	66,53 ± 2,51	56,84 ± 2,16	2,91*
Ежедневная физическая активность (1 ч и более)	42,68 ± 2,62	35,70 ± 2,09	2,03*
Ежедневная продолжительность сна менее 8 ч	50,99 ± 2,65	56,27 ± 2,16	1,54
Ежедневное проведение времени за экраном более 2 ч	51,83 ± 2,65	58,94 ± 2,15	2,08*
Еженедельное курение	2,21 ± 0,79	5,09 ± 0,96	2,32*
Еженедельное потребление пива	2,8 ± 0,88	3,80 ± 0,83	0,81
Еженедельное потребление крепких спиртных напитков	1,64 ± 0,68	2,17 ± 0,62	0,43
Участие в драках за предыдущий год	16,84 ± 1,99	23,73 ± 1,86	2,52*
Обижали одноклассников за последние три месяца	14,31 ± 1,86	22,51 ± 1,82	3,10*
Становились жертвами издевательств в школе	14,53 ± 1,86	15,32 ± 1,57	0,42

второй учащийся. Установленное по данному фактору отличие среди учащихся 5–6-х классов незначительное, но среди учащихся 7–8-х классов достоверное – в ЭШ 51,8 %, в КШ – 58,8 % ( $t = 2,08$ ). У каждого второго учащегося 7–8-х классов – 51 % в ЭШ и 56,3 % в КШ – продолжительность сна составляет менее 8 часов и значительно отличается от таковой среди учащихся 5–6-х классов – соответственно 42,6 и 47,8 % ( $t = 2,48$  и  $t = 2,69$ ).

Изучение поведенческих факторов риска показало, что среди обучающихся в ЭШ количество курящих еженедельно выше, чем у их сверстников в КШ, соответственно в 5–6-х классах ( $t = 2,72$ ), в 7–8-х классах – ( $t = 2,32$ ). По еженедельному потреблению пива и крепких спиртных напитков среди обучающихся в сравниваемых ОО существенных отличий не выявлено.

Полученные в ходе анкетирования данные пензенских школьников о самочувствии, распространенности факторов, влияющих на здоровье детей, об их отношении к учебной деятельности преимущественно совпадают с результатами опроса московских учащихся 7–8-х классов, проведенного С.Б. Соколовой [25].

Вызывает беспокойство агрессивное поведение учащихся, встречающееся у двоих из десяти опрошенных респондентов. Семи и восьмиклассники, обучающиеся в КШ, чаще, чем их сверстники, обучающиеся в ЭШ, участвовали в драках ( $t = 2,52$ ), обижали одноклассников ( $t = 3,10$ ). Между тем с психосоциальной средой школы, отношениями между учащимися связаны самооценка здоровья, удовлетворенность жизнью, субъективные жалобы на здоровье [19, 26]. По данным анкетирования, 81,7 % учащихся 5–6-х классов в ЭШ и 72,2 % в КШ ( $t = 3,63$ ) удовлетворены жизнью, в 7–8-х классах – соответственно 77,9 и 70,4 % ( $t = 2,59$ ). Как уже отмечалось, самооценка здоровья была выше среди обучающихся в ЭШ, а субъективные жалобы у них отмечались реже, чем у учащихся КШ. Это свидетельствует об исключительной важности психосоциальной среды для здоровья учащихся и целесообразности ее изучения при характеристике состояния здоровья детей школьного возраста.

Комплексная оценка соблюдения детьми здорового образа жизни, включающая ежедневное потребление овощей и фруктов, продолжительность сна не менее 8 ч, двигательную активность не менее 1 ч в день, нахождение перед экраном не более 2 ч, постоянное воздержание от алкоголя и курения табака показала, что детей, соблюдающих постоянно все перечисленные требования, значительно больше среди обучающихся в ЭШ, чем в КШ: в 5–6-х классах соответственно  $18,7 \pm 1,62$  и  $11,0 \pm 1,43$  % ( $t = 3,56$ ), в 7–8-х классах –  $19,2 \pm 2,09$  и  $11,8 \pm 1,41$  % ( $t = 2,93$ ). Показатели комплексной оценки, полученные в ходе анкетирования пензенских школьников, отличаются от результатов опроса младших подростков из 37 стран Европы и Америки, где со-

общается о том, что только около 5 % детей в возрасте 11 лет, 3 % в возрасте 13 лет ежедневно соблюдают все вышеназванные пять компонентов ЗОЖ [20, 27].

**Выводы.** В ходе исследования получены данные, свидетельствующие о положительных результатах внедрения в учебно-воспитательный процесс общеобразовательной организации новой модели школьной медицины и системы непрерывного образования по формированию ЗОЖ. Так, через 10 лет после внедрения системы формирования ЗОЖ в экспериментальных школах оказалось больше детей в возрасте 10–14 лет, ведущих здоровый образ жизни, чем в контрольных школах. В частности, это касается питания – в экспериментальных школах выше доля обучающихся, ежедневно завтракающих по будням, принимающих горячую пищу два раза в день и чаще, потребляющих фрукты и овощи. Доля детей, у которых ежедневная физическая активность составляет 1 ч и более, выше среди учащихся экспериментальной школы. Среди них ниже доля детей с таким поведенческим фактором риска, как еженедельно курение табака. Если среди учащихся 5–6-х классов агрессивное поведение встречается одинаково часто, то среди обучающихся в 7–8-х классах экспериментальных школ доля таких детей достоверно меньше, чем в контрольных школах.

Повышение числа детей, ведущих здоровый образ жизни, позволило добиться профилактического эффекта в виде снижения заболеваемости. Так, если в 2008 г. уровни впервые в жизни зарегистрированной и общей заболеваемости детей в возрасте 10–14 лет, обучающихся в экспериментальной и контрольных школах, различались незначительно, то в 2018 г. заболеваемость детей, посещающих ЭШ, была существенно ниже, чем в КШ. Установлены достоверные различия в показателях первичной и общей заболеваемости детей сравниваемых групп по таким школьно обусловленным болезням, как болезни глаза и его придаточного аппарата, органов дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, травмам, отравлениям и некоторым последствиям воздействия внешних причин. Данные опроса учащихся по оценке своего здоровья согласуются с данными официально зарегистрированной заболеваемости по обращаемости: школьники ЭШ значительно реже, чем в КШ, оценивали состояние здоровья как плохое, у них реже встречались плохое настроение, раздражительность; учащиеся 5–6-х классов ЭШ реже жаловались на головные боли.

Как показывает комплексная оценка распространенности среди младших подростков здорового образа жизни, включающего комбинацию ежедневной физической активности продолжительностью не менее 1 ч, продолжительности сна не менее 8 ч, ежедневного потребления фруктов и овощей, нахождения перед экраном менее 2 ч, воздержания от



алкоголя и табачных изделий, резервы сбережения здоровья обучающихся за счет снижения заболеваемости далеко не исчерпаны, поскольку доля детей, постоянно ведущих здоровый образ жизни, даже в экспериментальных школах, невысокая –  $18,7 \pm 1,62\%$  среди учащихся 5–6-х классов и  $19,2 \pm 2,09\%$  среди учащихся 7–8-х классов, в контрольных группах наблюдения еще меньше –  $11,0 \pm 1,43$  и  $11,8 \pm 1,41\%$ .

#### Выводы:

1. Внедрение в учебно-воспитательный процесс общеобразовательных организаций медицинского обеспечения обучающихся по месту обучения путем открытия и функционирования на базе школ отделений профилактики и реабилитации системы непрерывного образования по формированию здорового образа жизни способствовало по-

вышению доли детей со сформированными навыками здорового поведения и уменьшению доли учащихся с поведенческими факторами риска, что позволило добиться профилактических эффектов в виде значительного снижения в динамике за 10 лет уровня общей и первичной заболеваемости детей школьно обусловленными болезнями.

2. С целью сбережения здоровья детей школьного возраста целесообразно распространить опыт открытия отделений профилактики и реабилитации и внедрения непрерывной системы формирования ЗОЖ на остальных территориях региона и страны.

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

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

#### Список литературы

1. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков: популяционное и персонализированное обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения в современных условиях // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 61–67.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 698–705.
3. Популяционное здоровье детского населения, риски здоровью и санитарно-эпидемиологическое благополучие обучающихся: проблемы, пути решения, технологии деятельности / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева, И.К. Рапопорт, Е.И. Шубочкина, Н.А. Скоблина // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 12. – С. 990–995.
4. Health complaints among adolescents in Norway: A twenty-year perspective on trends / T. Potrebny, N. Wiium, A. Haugstvedt, R. Sollesnes, T. Torsheim, B. Wold, F. Thuen // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. e0210509. DOI: 10.1371/journal.pone.0210509
5. Promoting intersectoral and interagency action for health and well-being in the WHO European Region: working together for better health and well-being. Meeting Report. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2017. – 74 p.
6. The role of school-based health education in adolescent spiritual moral, social and cultural development / K.L. Chester, E. Klemera, J. Magnusson, N.H. Spencer, F.M. Brooks // Health Education Journal. – 2019. – Vol. 78, № 5. – P. 582–594. DOI: 10.1177/0017896919832341
7. Adolescence and the social determinants of health / R.M. Viner, E.M. Ozer, S. Denny, M. Marmot, M. Resnick, A. Fatusi, C. Currie // Lancet. – 2012. – Vol. 379, № 9826. – P. 1641–1652. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60149-4
8. Оценка качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Е.В. Ануфриев, С.Б. Соколова, Н.А. Скоблина, А.Р. Виравова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 3. – С. 180–194.
9. From Tactics to Strategy: Creating and Sustaining Social Conditions That Demand and Deliver Effective School Health Programs / M.J. Mann, M.L. Smith, A.L. Kristjansson, M.L. Smith, S.M. Daily, S. Thomas, S. Murray // Journal of School Health. – 2018. – Vol. 88, № 5. – P. 333–336. DOI: 10.1111/josh.12614
10. Сухарев А.Г., Стан В.В., Игнатова Л.Ф. Роль образовательной организации в формировании у учащихся мотивации к здоровью и здоровому образу жизни // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2016. – № 2. – С. 32–35.
11. Self-rated health and health-related quality of life are related with adolescents' healthy lifestyle / A. Marques, M. Peralta, T. Santos, J. Martins, M.G. de Matos // Public health. – 2019. – Vol. 170. – P. 89–94. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.02.022
12. How family socioeconomic status, peer behaviors, and school-based intervention on healthy habits influence adolescent eating behaviors / C. Moreno-Maldonado, P. Ramos, C. Moreno, R. Francisco // School Psychology International. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 92–118. DOI: 10.1177/0143034317749888
13. Associations Between Health Literacy and Health Behaviors Among Urban High School Students / A. Park, T.L. Eckert, M.J. Zaso, L.A.J. Scott-Sheldon, P.A. Vanable, K.B. Carey, C.K. Ewart, M.P. Carey // Journal of School Health. – 2017. – № 12. – P. 885–893. DOI: 10.1111/josh.12567
14. Asigbee F.M., Whitney S.D., Peterson C.E. The Link Between Nutrition and Physical Activity in Increasing Academic Achievement // Journal of School Health. – 2018. – Vol. 88, № 6. – P. 407–415. DOI: 10.1111/josh.12625
15. State Physical Education Policy Changes From 2001 to 2016 / B. Dauenhauer, X. Keating, P. Stoepker, R. Knipe // Journal of School Health. – 2019. – Vol. 89, № 6. – P. 485–493. DOI: 10.1111/josh.12757
16. Our future: A Lancet commission on adolescent health and wellbeing / G.C. Patton, S.M. Sawyer, J.S. Santelli, D.A. Ross // Lancet. – 2016. – Vol. 387, № 10036. – P. 2423–2478. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00579-1
17. Baltag V., Pachyna A., Hall J. Global overview of school health services: data from 102 countries // Health Behav Policy Rev. – 2015. – Vol. 2, № 14. – P. 268–283. DOI: 10.14485/HBPR.2.4.4

18. Okely A.D., Hammersley M.L. School-home partnerships: the missing piece in obesity prevention? // *Lancet Child Adolesc & Health*. – 2018. – Vol. 2. – P. 5–6. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)301542(1): 5–6
19. Стратегия и практика формирования здорового образа жизни детей в Российской Федерации / А.П. Фисенко, В.Р. Кучма, Н.Ю. Кучма, Е.В. Нарышкина, С.Б. Соколова // *Российский педиатрический журнал*. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 76–84.
20. Adolescents' healthy lifestyle / A. Marques, N. Loureiro, B. Avelar-Rosa, A. Naia, M.G. Matos // *J Pediatr (Rio J)*. – 2020. – Vol. 96, № 2. – P. 217–224. DOI: 10.1016/j.jped.2018.09.002
21. Belcastro P.A., Ramsaroop-Hansen H. Addressing the Antinomy Between Health Education and Health Literacy in Advancing Personal Health and Public Health Outcomes // *Journal of School Health*. – 2017. – № 12. – P. 968–974. DOI: org/10.1111/josh.12570
22. Работа отделений профилактики и реабилитации в пензенских школах является уникальным российским проектом [Электронный ресурс] // Безформата. – URL: <https://penza.bezformata.com/listnews/otdelenij-profilaktiki-i-reabilitacii/5631721/> (дата обращения: 21.05.2020).
23. Морозов Д. Медицинская составляющая в школе нуждается в усилении [Электронный ресурс] // Единая Россия. – URL: <https://er.ru/activity/news/dmitrij-morozov-medicinskaya-sostavlyayushaya-v-shkole-nuzhdaetsya-v-usilenii> (дата обращения: 11.10.2020).
24. Does Sleep Mediate the Association between School Pressure, Physical Activity, Screen Time, and Psychological Symptoms in Early Adolescents? A 12-Country Study / A. Vandendriessche, A. Ghekiere, J.V. Cauwenberg, B. De Clercq, K. Dhondt, A. DeSmet, J. Tynjälä, M. Verloigne, B. Deforche // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. – 2019. – Vol. 16, № 6. – P. 1072–1116. DOI: 10.3390/ijerph16061072
25. Соколова С.Б. Распространенность поведенческих факторов риска, определяющих здоровье среди обучающихся 7–8 и 10–11 классов г. Москвы // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – Т. 305, № 8. – С. 4–10.
26. Markkanen I., Välimaa R., Kannas L. Associations between Students' Perceptions of the Psychosocial School Environment and Indicators of Subjective Health in Finnish Comprehensive Schools // *Children and Society*. – 2019. – Vol. 33, № 5. – P. 488–502. DOI: 10.1111/chso.12334
27. A composite measure of healthy lifestyle: A study from 38 countries and regions from de Europe and North America, from the Health Behavior in School-Aged Children survey / A. Marques, J. Bordado, R. Tesler, Y. Demetriou, D.J. Sturm, M.G. de Matos // *American Journal of Human Biology*. – 2020. – Vol. 32, № 6. – P. e23419. DOI: 10.1002/ajhb.23419

*Васильев В.В., Перекусихин М.В., Васильев Е.В. Система формирования здорового образа жизни в детских образовательных организациях как средство профилактики нарушений здоровья у детей // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 72–82. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.07*

UDC 613.2:613.956:614.72:616-092.11-02

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.07.eng



Research article

## A SYSTEM FOR CREATING HEALTHY LIFESTYLE IN EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS AS A WAY TO PREVENT HEALTH DISORDERS IN CHILDREN

V.V. Vasilyev<sup>1,2,3</sup>, M.V. Perekusikhin<sup>4</sup>, E.V. Vasilyev<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Penza State University, 40 Krasnaya Str., Penza, 440026, Russian Federation

<sup>2</sup>The Penza Institute for Doctors' Advanced Training, a brunch of Russian Medical Academy for Continuous Occupational Training, 8a Stasova Str., Penza, 440060, Russian Federation

<sup>3</sup>N.N. Burdenko's Penza Regional Clinical Hospital, 28 Lermontova Str., Penza, 440026, Russian Federation

<sup>4</sup>The Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Well-being, Penza Regional Office, 35 Lermontova Str., Penza, 440026, Russian Federation

<sup>5</sup>The Center for Hygiene and Epidemiology in Penza Region, 3 Marshala Krylova Str., Penza, 440026, Russian Federation

*The paper focuses on morbidity among children that was examined as per medical aid appealability and prevailing behavioral factors among children aged 10–14 who attended schools with different systems for healthy lifestyle creation. In 2008, when a continuous system for healthy lifestyle formation was just being introduced, there were only slight differences in primary and overall morbidity among children aged 10–14 who attended test schools and reference ones; 10 year later,*

in 2018, primary and overall morbidity was substantially lower among children who attended tests schools than among those who went to reference ones. Primarily, it concerns such «school-induced» diseases as diseases of the eye and adnexa; diseases of the respiratory system; gastric diseases; diseases of the musculoskeletal system and the connective tissue; injury, poisoning and certain other consequences of external causes. Data obtained via questioning that was performed among schoolchildren and concentrated on them assessing their health are well in line with official data on morbidity obtained as per medical aid appealability. Children from test schools estimated their health as poor much less frequently than children from reference schools; they were significantly less irritable, and bad mood was also not so frequent among them.

Healthy lifestyle recommended for children included 5 basic components: fruit and vegetables should be consumed every day; sleep should be not shorter than 8 hours; physical activity was to be 1 hour a day or longer not more than 2 hours a day should be spent working or playing on a PC, laptop, or a smartphone; no alcohol intake and no smoking either. Assessment of this lifestyle revealed that a share of children who pursued it was higher in test schools than in reference ones; in the 5-6<sup>th</sup> grades,  $18.7 \pm 1.62\%$  and  $11.0 \pm 1.43\%$  ( $t = 3.56$ ) accordingly; in the 7-8<sup>th</sup> grades,  $19.2 \pm 2.09\%$  and  $11.8 \pm 1.41\%$  ( $t = 2.93$ ).

**Key words:** children, secondary schools, a continuous system for healthy lifestyle formation, morbidity, questioning, health self-assessment, behavioral factors prevalence, healthy habits.

## References

1. Kuchma V.R. Hygiene of children and adolescents: personalized and population-based approach to sanitary and epidemiological wellbeing of a young generation in modern conditions. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 61–67 (in Russian).
2. Baranov A.A., Al'bitskii V.Yu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2018, vol. 99, no. 4, pp. 698–705 (in Russian).
3. Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Rapoport I.K., Shubochkina E.I., Skoblina N.A. Population health of children, risks to health and sanitary and epidemiological wellbeing of students: problems, ways of solution and technology of the activity. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 12, pp. 990–995 (in Russian).
4. Potrebny T., Wiium N., Haugstvedt A., Sollesnes R., Torsheim T., Wold B., Thuen F. Health complaints among adolescents in Norway: A twenty-year perspective on trends. *PloS One*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. e0210509. DOI: 10.1371/journal.pone.0210509
5. Promoting intersectoral and interagency action for health and well-being in the WHO European Region: working together for better health and well-being. Meeting Report. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe Publ., 2017, 74 p.
6. Chester K.L., Klemmer E., Magnusson J., Spencer N.H., Brooks F.M. The role of school-based health education in adolescent spiritual moral, social and cultural development. *Health Education Journal*, 2019, vol. 78, no. 5, pp. 582–594. DOI: 10.1177/0017896919832341
7. Viner R.M., Ozer E.M., Denny S., Marmot M., Resnick M., Fatusi A., Currie C. Adolescence and the social determinants of health. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9826, pp. 1641–1652. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60149-4
8. Baranov A.A., Kuchma V.R., Anufriev E.V., Sokolova S.B., Skoblina N.A., Virabova A.R. Quality evaluation of healthcare services in schools. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2017, vol. 72, no. 3, pp. 180–194 (in Russian).
9. Mann M.J., Smith M.L., Kristjansson A.L., Smith M.L., Daily S.M., Thomas S., Murray S. From Tactics to Strategy: Creating and Sustaining Social Conditions That Demand and Deliver Effective School Health Programs. *Journal of School Health*, 2018, vol. 88, no. 5, pp. 333–336. DOI: 10.1111/josh.12614
10. Sukharev A.G., Stan V.V., Ignatova L.F. The role of educational organizations in the development of students' motivation to health and healthy lifestyle. *Voprosy shkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya*, 2016, no. 2, pp. 32–35 (in Russian).
11. Marques A., Peralta M., Santos T., Martins J., de Matos M.G. Self-rated health and health-related quality of life are related with adolescents' healthy lifestyle. *Public health*, 2019, vol. 170, pp. 89–94. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.02.022
12. Moreno-Maldonado C., Ramos P., Moreno C., Francisco R. How family socioeconomic status, peer behaviors, and school-based intervention on healthy habits influence adolescent eating behaviors. *School Psychology International*, 2018, vol. 39, no. 1, pp. 92–118. DOI: 10.1177/0143034317749888
13. Park A., Eckert T.L., Zaso M.J., Scott-Sheldon L.A.J., Venable P.A., Carey K.B., Ewart C.K., Carey M.P. Associations Between Health Literacy and Health Behaviors Among Urban High School Students. *Journal of School Health*, 2017, no. 12, pp. 885–893. DOI: 10.1111/josh.12567
14. Asigbee F.M., Whitney S.D., Peterson C.E. The Link Between Nutrition and Physical Activity in Increasing Academic Achievement. *Journal of School Health*, 2018, vol. 88, no. 6, pp. 407–415. DOI: 10.1111/josh.12625
15. Dauenhauer B., Keating X., Stoepker P., Knipe R. State Physical Education Policy Changes From 2001 to 2016. *Journal of School Health*, 2019, vol. 89, no. 6, pp. 485–493. DOI: 10.1111/josh.12757

© Vasilyev V.V., Perekusikhin M.V., Vasilyev E.V., 2021

**Valery V. Vasilyev** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Hygiene, Public Health and Public Healthcare (e-mail: vvv1755@yandex.ru; tel.: +7 (909) 316-01-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-2489>).

**Mikhail V. Perekusikhin** – Supervisor (e-mail: sanepid@sura.ru; tel.: +7 (8412) 55-26-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7407-9493>).

**Evgeniy V. Vasilyev** – Medical expert on common hygiene (e-mail: vasilyev-ev87@mail.ru.; tel.: +7 (8412) 56-46-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2699-8692>).

16. Patton G.C., Sawyer S.M., Santelli J.S., Ross D.A. Our future: A Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10036, pp. 2423–2478. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00579-1
17. Baltag V., Pachyna A., Hall J. Global overview of school health services: data from 102 countries. *Health Behav Policy Rev*, 2015, vol. 2, no. 14, pp. 268–283. DOI: 10.14485/HBPR.2.4.4
18. Okely A.D., Hammersley M.L. School-home partnerships: the missing piece in obesity prevention? *Lancet Child Adolesc & Health*, 2018, vol. 2, pp. 5–6. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)301542(1):5–6
19. Fisenko A.P., Kuchma V.R., Kuchma N.Yu., Naryshkina E.V., Sokolova S.B. Strategy and practice of the forming a healthy lifestyle for children in the Russian Federation. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*, 2020, vol. 23, no. 2, pp. 76–84 (in Russian).
20. Marques A., Loureiro N., Avelar-Rosa B., Naia A., Matos M.G. Adolescents' healthy lifestyle. *J Pediatr (Rio J)*, 2020, vol. 96, no. 2, pp. 217–224. DOI: 10.1016/j.jped.2018.09.002
21. Belcastro P.A., Ramsaroop-Hansen H. Addressing the Antinomy Between Health Education and Health Literacy in Advancing Personal Health and Public Health Outcomes. *Journal of School Health*, 2017, no. 12, pp. 968–974. DOI: org/10.1111/josh.12570
22. Rabota otdelenii profilaktiki i reabilitatsii v penzenskikh shkolakh yavlyatsya unikal'nym rossiiskim proektom [Functioning prevention and rehabilitation departments in schools in Penza are a unique Russian project]. *Bezformata*. Available at: <https://penza.bezformata.com/listnews/otdelenij-profilaktiki-i-reabilitatsii/5631721/> (21.05.2020).
23. Morozov D. Meditsinskaya sostavlyayushchaya v shkole nuzhdaetsya v usilenii [Medical component in school education needs to be enhanced]. *Edinaya Rossiya*. Available at: <https://er.ru/activity/news/dmitrij-morozov-medicinskaya-sostavlyayushaya-v-shkole-nuzhdaetsya-v-usilenii> (11.10.2020).
24. Vandendriessche A., Ghekiere A., Cauwenberg J.V., De Clercq B., Dhondt K., DeSmet A., Tynjälä J., Verloigne M., Deforche B. Does Sleep Mediate the Association between School Pressure, Physical Activity, Screen Time, and Psychological Symptoms in Early Adolescents? A 12-Country Study. *Int. J. Environ. Res Public Health*, 2019, vol. 16, no. 6, pp. 1072–1116. DOI: 10.3390/ijerph16061072
25. Sokolova S.B. The prevalence of behavioral risk factors, determining health state, among Moscow schoolchildren of 7–8 and 10–11 grades. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 305, no. 8, pp. 4–10 (in Russian).
26. Markkanen I., Välimaa R., Kannas L. Associations between Students' Perceptions of the Psychosocial School Environment and Indicators of Subjective Health in Finnish Comprehensive Schools. *Children and Society*, 2019, vol. 33, no. 5, pp. 488–502. DOI: 10.1111/chso.12334
27. Marques A., Bordado J., Tesler R., Demetriou Y., Sturm D.J., de Matos M.G. A composite measure of healthy lifestyle: A study from 38 countries and regions from Europe and North America, from the Health Behavior in School-Aged Children survey. *American Journal of Human Biology*, 2020, vol. 32, no. 6, pp. e23419. DOI: 10.1002/ajhb.23419

Vasilyev V.V., Perekusikhin M.V., Vasilyev E.V. A system for creating healthy lifestyle in educational establishments as a way to prevent health disorders in children. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 72–82. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.07.eng

Получена: 03.02.2021

Принята: 11.06.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

## РИСК РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ С РАЗЛИЧНЫМ СТАЖЕМ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**М.А. Савинков<sup>1</sup>, О.Ю. Устинова<sup>1,2</sup>, А.Е. Носов<sup>1</sup>, Ю.А. Ивашова<sup>1</sup>, В.Г. Костарев<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, 614045, Россия, г. Пермь, ул. Монастырская, 82<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15<sup>3</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, Россия, 614016, г. Пермь, ул. Куйбышева, 50

*Изучена динамика показателей состояния когнитивных функций у работников нефтедобывающего предприятия в зависимости от стажа работы с вредными производственными факторами. Проведена оценка состояния когнитивных функций у 292 операторов добычи нефти и газа, подверженных воздействию вредных факторов производственной среды (ароматические углеводороды, сероводород, производственный шум, тяжесть труда, неблагоприятный микроклимат). Группа сравнения – 65 работников администрации предприятия. Все обследованные – мужчины в возрасте 20–65 лет, разделенные по стажевой характеристике на подгруппы: I – стаж менее 10 лет; II – 10–20 лет; III – более 20 лет, сопоставимые по среднему возрасту ( $p > 0,05$ ). Критерием исключения являлось наличие заболеваний нервной системы, ведущих к когнитивному дефициту. Выполнено нейропсихологическое обследование с использованием компьютерного комплекса «НС-Психотест» (тесты «Исключение понятий», «Память на образы», «Память на числа», «Числовой квадрат»). Для анализа характера зависимости когнитивных нарушений от длительности производственного стажа в группах наблюдения и сравнения проводился расчет относительного риска и его 95%-ного доверительного интервала (результаты представлены в виде RR (95 % CI). Также выполнялся однофакторный линейный регрессионный анализ зависимости от производственного стажа отдельно для каждого показателя исследуемых когнитивных функций.*

*У операторов добычи нефти и газа (ДНГ) показатели когнитивной гибкости, образной и числовой памяти, внимания в 1,3–1,6 раза ниже, чем у лиц, работающих в допустимых условиях труда. При увеличении стажа до 10 лет и более риск развития когнитивных нарушений у работников этой специальности возрастает более чем в пять раз, а частота регистрации низких значений показателей памяти, внимания, аналитической деятельности повышается в 2–3 раза. На основании расчета относительного риска и однофакторного линейного регрессионного анализа установлена связь развития когнитивных нарушений со стажем трудовой деятельности. Использование при периодических медицинских осмотрах операторов ДНГ батареи нейропсихологических тестов, комплексно характеризующих состояние памяти, внимания, когнитивной гибкости, позволяет диагностировать когнитивную дисфункцию на раннем (додementном) этапе, выявить лиц с ее минимальными проявлениями для последующего углубленного обследования, проведения профилактических мероприятий и решения вопросов экспертизы.*

**Ключевые слова:** когнитивные функции, числовая и образная память, внимание, когнитивная гибкость, когнитивный дефицит, нейропсихологическое тестирование, нефтедобывающая промышленность, производственно обусловленная патология, вредные производственные факторы, производственный стаж.

© М.А. Савинков, О.Ю. Устинова, А.Е. Носов, Ю.А. Ивашова, В.Г. Костарев, 2021

**Савинков Максим Анатольевич** – врач функциональной диагностики (e-mail: msavinkov@yandex.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5776-8182>).**Устинова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по клинической работе (e-mail: ustanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).**Носов Александр Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой и функциональной диагностики (e-mail: nosov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0539-569X>).**Ивашова Юлия Анатольевна** – врач ультразвуковой диагностики (e-mail: nemo@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5671-3953>).**Костарев Виталий Геннадьевич** – кандидат медицинских наук, главный государственный санитарный врач по Пермскому краю, руководитель (e-mail: urpn@59.rosпотrebnadzor.ru; тел.: 8 (342) 239-31-24; ORCID: 0000-0001-5135-8385).

Согласно «Стратегии экономической безопасности Российской Федерации на период до 2030 года» проблема увеличения продолжительности жизни и сохранения трудового долголетия населения (в частности, работающего во вредных и опасных условиях труда) является приоритетной задачей государства<sup>1</sup>.

Одной из актуальных проблем современной медицины являются когнитивные нарушения у работающего населения. Субклинические (додементные) когнитивные нарушения, возникающие у людей в трудоспособном возрасте, проявляются, как правило, нарушением памяти, снижением концентрации внимания, более выраженным утомлением после рабочей смены [1, 2]. Выраженные расстройства когнитивных функций нарушают бытовую и профессиональную деятельность, приводят к снижению качества жизни. Показано, что по мере старения частота встречаемости когнитивных нарушений прогрессивно увеличивается и достигает 20 % у людей в возрасте 60–69 лет [3, 4]. Одним из факторов, определяющих степень когнитивного и нейропластического потенциала и обеспечивающих процессы обучения и памяти, является адекватное функционирование и пластичность синапсов в структурах центральной нервной системы (ЦНС) [5, 6]. Значительная потеря этих нейрональных образований при старении, различных по этиологии заболеваний или поражении токсическими агентами, может клинически выражаться развитием синдрома когнитивных нарушений [7–9].

По данным Г.В. Тимашевой и соавт. [10], работа во вредных условиях труда является фактором риска развития когнитивных нарушений.

Установлено, что достаточно широкий спектр химических веществ при определенных условиях может оказывать токсическое воздействие на организм. К этим условиям относятся: доза вещества, длительность его воздействия, а также путь поступления в организм [11]. В настоящее время к вредным химическим веществам, оказывающим негативное действие на работников нефтедобывающих предприятий, относят диоксид серы, оксид углерода, ароматические углеводороды [12]. Хроническое низкодозовое воздействие химических факторов нефтедобычи является причиной развития нарушений со стороны нервной системы<sup>2</sup> [13], усугубляющееся воздействием дополнительных факторов производственного процесса (производственный шум, тяжесть и напряженность труда)<sup>3</sup> [14–16].

Работники нефтедобывающего предприятия в процессе производственной деятельности подвергаются воздействию ряда вредных производственных фак-

торов (химические факторы, шум), которые могут рассматриваться как факторы риска для развития когнитивных нарушений. В то же время стажевая динамика показателей когнитивных функций у работников нефтедобывающих предприятий в настоящее время изучена недостаточно. Это приобретает особое значение, так как увеличение скорости и сложности технологических процессов выдвигает повышенные требования к точности действий работников, скорости принятия ими решений при выполнении производственных операций, поскольку допущенная ошибка может привести к возникновению аварийной ситуации, в том числе с угрозой для жизни людей [14].

**Цель исследования** – изучение особенностей динамики показателей состояния когнитивных функций у работников нефтедобывающего предприятия в зависимости от длительности работы в контакте с вредными факторами производственной среды с целью разработки ранних критериев диагностики функциональных нарушений головного мозга.

**Материалы и методы.** Группу наблюдения составили 357 работников нефтедобывающего предприятия: 292 оператора добычи нефти и газа (ДНГ) (группа наблюдения) и 65 представителей административного аппарата (группа сравнения). Группы представлены работниками мужского пола в возрасте 20–65 лет, работающими на предприятии более года. Обе группы по стажевой характеристике были разделены на подгруппы: I – стаж менее 10 лет; II – стаж 10–20 лет; III – стаж более 20 лет. Все подгруппы сопоставимы по среднему возрасту и стажу ( $p > 0,05$ ). По результатам специальной оценки условий труда (далее – СОУТ) установлено, что на всех рабочих местах представителей группы наблюдения условия труда оценены как «вредные» со степенью вредности 3.1–3.2. Выполнение технологических операций сопровождается выделением в воздух рабочей зоны химических веществ, среди которых преобладающее значение имеют углеводороды алифатические предельные C1–10 (в пересчете на C), уровни которых не превышают гигиенические нормативы, и дигидросульфид в смеси с углеводородами C1–5 (сероводород), содержание которого в воздухе рабочей зоны превышает ПДК (10 мг/м<sup>3</sup>) до 1,2 раза. Уровень шума на рабочих местах группы наблюдения превышал ПДУ в 1,1 раза (достигает 87–88 дБА). В группе сравнения условия труда соответствовали классу 2.

Программа исследования включала анализ условий труда по результатам СОУТ, оценку состояния когнитивных функций работников по результатам нейропсихологического тестирования, выпол-

<sup>1</sup> О Стратегии экономической безопасности Российской Федерации на период до 2030 года: Указ Президента РФ от 13.05.2017 № 208 [Электронный ресурс] // Гарант. Информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71572608/> (дата обращения: 13.05.2021).

<sup>2</sup> Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.

<sup>3</sup> Вредные химические вещества. Углеводороды, галогенпроизводные углеводородов: справочное издание / под ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1990. – 592 с.

ненного с использованием компьютерного комплекса «НС-Психотест» («Нейрософт», Россия, зав. номер 0384UX). Исследование включало оценку умственных операций классификации и анализа при помощи теста «Исключение слов», образной памяти – теста «Память на образы», числовой памяти – теста «Память на числа», внимания – тест «Числовой квадрат»<sup>4</sup>.

Накопление, корректировку, обработку и анализ накопленной информации проводили с использованием пакета статистического анализа IBM SPSS Statistics 22. Анализ осуществляли с использованием непараметрических методов статистики. Данные групп в таблицах представлены в виде медианы (*Me*) и 25–75-го перцентили. Количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ <sup>5</sup>. Качественные признаки оценивались по  $z$ -критерию Фишера.

Для анализа характера зависимости когнитивных нарушений от длительности производственного стажа в группах наблюдения и сравнения проводился расчет относительного риска и его 95%-ного доверительного интервала (результаты представлены в виде *RR* (95 % *CI*), а также выполнялся однофакторный линейный регрессионный анализ отдельно для каждого показателя исследуемых когнитивных функций, позволяющий оценить параметры модели, представленной формулой (1):

$$y = b_0 + b_1 \times x + \varepsilon, \quad (1)$$

где  $y$  – результативный количественный признак;  $b_1$  – коэффициент модели;  $b_0$  – константа модели;  $\varepsilon$  – случайная ошибка модели;  $x$  – производственный

стаж при воздействии комплекса вредных условий труда (для группы наблюдения) либо на данном рабочем месте без воздействия вредных условий труда (для группы сравнения).

Для оценки качества линейной функции рассчитывался  $F$ -критерий и квадрат линейного коэффициента корреляции  $R^2$  (коэффициент детерминации).

Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами ICHGCP, с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации (редакция 2008 г.), Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP)<sup>6</sup>. Программа исследования была одобрена этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 55 от 20.12.2018 г.). Все работники были информированы о цели проведения исследования, получено добровольное информированное согласие.

**Результаты и их обсуждение.** Оценка способностей к классификации и анализу во всех возрастных категориях работников выявила достоверные межгрупповые различия в части меньшего количества правильных ответов в группе наблюдения по сравнению с группой сравнения: 13 (10; 15) против 14 (13; 15),  $p = 0,003$ . Доля лиц, продемонстрировавших низкий уровень когнитивной гибкости в группе наблюдения, была в пять раз выше, чем в группе сравнения (25,2 и 4,5 %,  $p = 0,003$ ) (табл. 1).

Относительный риск формирования низкой когнитивной гибкости в группе наблюдения был в 5,6 раза выше, чем в группе сравнения ( $RR = 5,55$ ; 95 % *CI* = 1,4–21,9) (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительный анализ данных теста «Исключение понятий» у всех обследованных работников

Данные теста «Исключение понятий»	Группа		Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$
	наблюдения, $n = 210$	сравнения, $n = 44$	
Количество правильных ответов, абс.	13 (10; 15)	14 (13; 15)	0,003
<i>Частота встречаемости уровней когнитивной гибкости, %</i>			
Низкий уровень когнитивной гибкости 1–3 балла	25,2	4,5	0,002
Средний уровень когнитивной гибкости 4–7 балла	61,0	75,0	0,08
Высокий уровень когнитивной гибкости 8–9 баллов	13,8	20,5	0,26

Таблица 2

Относительный риск развития когнитивных нарушений у работников нефтедобывающего предприятия по данным нейропсихологического тестирования

Тесты	Группа		<i>RR</i> ( <i>CI</i> 95 %)
	наблюдения, $n = 209$	сравнения, $n = 44$	
Тест «Исключение понятий», %	25,2	4,5	$RR = 5,55$ ; 95 % <i>CI</i> = 1,4–21,9
Тест «Память на числа», %	52,9	34,1	$RR = 1,6$ ; 95 % <i>CI</i> = 1,0–2,4
Тест «Числовой квадрат», %	19,3	12,1	$RR = 1,59$ ; 95 % <i>CI</i> = 0,60–4,20

<sup>4</sup> Шапарь В.Б., Тимченко А.В., Швыдченко В.Н. Ш23 Практическая психология. Инструментарий. – Ростов-на-Дону: Изд-во «Феникс», 2002. – 688 с.

<sup>5</sup> Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 462 с.

<sup>6</sup> ГОСТ-Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика РФ. – М.: Стандартинформ, 2005. – 39 с.

У работников группы наблюдения I доля лиц, продемонстрировавших низкий уровень когнитивной гибкости, составила 19 % при отсутствии таковых в группе сравнения I ( $p = 0,03$ ). Анализ данных теста «Исключение понятий» у работников группы наблюдения II выявил достоверно меньшее количество правильных ответов по сравнению с группой сравнения II (13 (15; 12) против 15 (14; 16),  $p = 0,03$ ). Низкий уровень когнитивной гибкости имели 21,3 % представителей группы наблюдения II, что в 3,2 раза больше, чем в группе сравнения, в которой он составил 6,6 % ( $RR = 3,2$ ; 95 %  $CI = 0,45-22,55$ ), а высокий уровень – в 1,5 раз меньше (18,8 % – в группе наблюдения II против 26,6 % в группе сравнения II,  $p = 0,45$ ). У работников группы наблюдения III тест «Исключение понятий» выявил достоверно меньшее количество правильных ответов по сравнению с группой сравнения III (11 (7; 14) против 14 (12; 15),  $p = 0,04$ ), а низкий уровень когнитивной гибкости продемонстрировали 42,9 % представителей группы наблюдения III и только 11,1 % группы сравнения III ( $RR = 3,9$ ; 95 %  $CI = 0,59-25,18$ ). При оценке стажевой динамики обращало на себя внимание достоверное ухудшение в 1,3 раза показателя «Количество правильных ответов» в группе наблюдения III по сравнению с данными группы I (11 (7; 14) про-

тив 14 (12; 15),  $p = 0,001$ ), в то время как в группе сравнения показатели были близки между собой (14 (13; 15,5) против 14 (12; 15),  $p = 0,64$ ) (табл. 3).

Оценка образной памяти в тесте «Память на образы» выявила в группе наблюдения меньшее количество правильных ответов, чем в группе сравнения (8 (6; 10) против 10 (7; 12),  $p = 0,01$ ), а объем образной памяти в группе наблюдения оказался на 13 % ниже (43,8 против 56,3 %,  $p = 0,01$ ) (табл. 4).

Сравнение данных теста в исследуемых стажевых группах II также выявило меньшее количество правильных ответов в группе наблюдения (9 (7; 10) против 11 (9; 13),  $p = 0,02$ ); кроме того, в группе наблюдения II медиана объема образной памяти оказалась достоверно в 1,4 раза меньше, чем в группе сравнения II (43,8 против 62,5 %,  $p = 0,03$ ). В сравниваемых стажевых группах I и III достоверных различий по объему образной памяти не установлено, однако определено достоверное ухудшение в 1,2 раза показателя «Количество правильных ответов» в группе наблюдения III по сравнению группой наблюдения I (7 (4; 9) против 9 (7; 11),  $p = 0,001$ ), при этом низкая точность воспроизведения образов в группе наблюдения III встречалась достоверно в три раза чаще (36,4 и 13,1 %,  $p = 0,001$ ). У работников группы сравнения достоверные отличия отсутствовали (табл. 5).

Таблица 3

Сравнительный анализ данных теста «Исключение понятий» у работников с различным стажем работы

Данные теста «Исключение понятий»	Группа						$p^1$	$p^2$	$p^3$
	наблюдения I, $n = 100$	наблюдения II, $n = 61$	наблюдения III, $n = 49$	сравнения I, $n = 20$	сравнения II, $n = 15$	сравнения III, $n = 20$			
Количество правильных ответов, абс.	14 (12; 15)	13 (12; 15)	11 (7; 14)	14 (13; 15,5)	15 (14; 16)	14 (12; 15)	0,32	0,03	0,04
<i>Частота встречаемости уровней когнитивной гибкости, %</i>									
Низкий уровень когнитивной гибкости 1–3 балла	19	21,3	42,9	0	6,7	11,1	0,03	0,19	0,07
Средний уровень когнитивной гибкости 4–7 балла	64	60,7	55,1	75	66,7	88,9	0,34	0,67	0,06
Высокий уровень когнитивной гибкости 8–9 баллов	17	18,0	2,0	25	26,6	0,0	0,39	0,45	0,67

Примечание:  $p^1$  – достоверность различий группы наблюдения I и группы сравнения I;  $p^2$  – достоверность различий группы наблюдения II и группы сравнения II;  $p^3$  – достоверность различий группы наблюдения III и группы сравнения III.

Таблица 4

Сравнительный анализ данных теста «Память на образы» у всех обследованных работников

Данные теста «Память на образы»	Группа		Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$
	наблюдения, $n = 209$	сравнения, $n = 44$	
Количество правильных ответов, абс.	8 (6; 10)	10 (7; 12)	0,009
Количество ошибок, шт	1 (0; 2)	1 (0; 1)	0,21
Объем памяти, %	43,8 (25; 62,5)	56,3 (34,4; 71,9)	0,007
<i>Частота встречаемости точности воспроизведения образов, %</i>			
Низкая точность воспроизведения образов (от 0 до 5)	21,5	15,9	0,40
Нормальная точность воспроизведения образов (более 5)	86,9	84,1	0,40



Таблица 5

Сравнительный анализ данных теста «Память на образы» у работников с различным стажем работы

Данные теста «Память на образы»	Группа						$p^1$	$p^2$	$p^3$
	наблюдения I, $n = 99$	наблюдения II, $n = 61$	наблюдения III, $n = 66$	сравнения I, $n = 20$	сравнения II, $n = 15$	сравнения III, $n = 9$			
Количество правильных ответов, абс.	9 (7; 11)	9 (7; 10)	7 (4; 9)	10,5 (9; 11,5)	11 (9; 13)	6 (5; 10)	0,27	0,02	0,57
Количество ошибок, абс.	1 (0; 2)	1 (0; 2)	1 (0; 3)	1 (0; 2)	1 (0; 3)	1 (0; 1)	0,86	0,32	0,13
Объем памяти, %	50 (31,3; 62,5)	43,8 (25; 62,5)	31,3 (18,8; 50)	56,3 (40,7; 68,8)	62,5 (43,8; 81,3)	31,3 (25; 62,5)	0,31	0,03	0,21
<i>Частота встречаемости точности воспроизведения образов, %</i>									
Низкая точность воспроизведения образов (от 0 до 5)	13,1	13,1	36,4	10	13,3	33,3	0,7	0,98	0,86
Нормальная точность воспроизведения образов (более 5)	86,9	86,9	63,6	90	86,7	66,7	0,7	0,98	0,86

Примечание:  $p^1$  – достоверность различий группы наблюдения I и группы сравнения I;  $p^2$  – достоверность различий группы наблюдения II и группы сравнения II;  $p^3$  – достоверность различий группы наблюдения III и группы сравнения III.

При оценке числовой памяти по результатам теста «Память на числа» установлено статистически значимое снижение количества правильных ответов в группе наблюдения относительно группы сравнения (7 (6; 8) и 8 (7; 9,5),  $p = 0,002$ ). Кроме того, в группе наблюдения объем числовой памяти был на 8,3 % ниже, чем в группе сравнения (50 (33,3; 66,7) и 58,3 (41,7; 75),  $p = 0,03$ ) (табл. 6). Низкая точность воспроизведения чисел наблюдалась более чем у половины работников группы наблюдения, что в 1,6 раза больше, чем в группе сравнения (52,9 против 34,1 % работников группы сравнения;  $RR = 1,6$ ; 95 %  $CI = 1,0-2,4$ ) (табл. 2).

Сравнительный анализ данных теста выявил достоверно меньшее количество правильных ответов в группе наблюдения I относительно группы сравнения I (7 (6; 8,5) и 8 (7; 10) соответственно,  $p = 0,01$ ), при этом доля работников с низкой точностью воспроизведения чисел в группе наблюдения I была в 1,4 раза большей (55,0 и 40,0 %;  $RR = 1,37$ ; 95 %  $CI = 0,78-2,42$ ). В группах наблюдения и сравнения II результаты теста «Память на числа» не выявили статистически значимых различий ( $p = 0,14-0,65$ ), однако доля лиц с низкой точностью воспроизведения чисел в группе наблюдения II была в 1,3 раза большей (42,6 и 33,3 % соответственно;  $RR = 1,3$ ; 95 %  $CI = 0,6-2,8$ ). Результаты теста в группах наблюдения и сравнения III также не выявили статистически значимых межгрупповых различий, при этом низкая точность воспроизведения чисел наблюдалась более чем у половины работников груп-

пы наблюдения, что достоверно в 2,7 раза превышало показатель группы сравнения III (61,22 и 22,2 % соответственно;  $RR = 2,8$ ; 95 %  $CI = 0,79-9,54$ ). При оценке стажевой динамики числовой памяти отмечалось достоверное ухудшение показателя «Количество правильных ответов» в группе наблюдения III по сравнению с группой наблюдения I (6 (5; 8) против 7 (6; 8),  $p = 0,02$ ), в то время как в группе сравнения статистически значимых различий не установлено (8 (8; 8) против 8 (7; 10),  $p = 0,49$ ) (табл. 7).

Оценка внимания в тесте «Числовой квадрат» во всех возрастных категориях работников выявила меньшее количество правильных ответов в группе наблюдения (11 (7; 13) и 13 (10; 14) соответственно;  $RR = 1,59$ , 95 %  $CI = 0,60-4,20$ ) (табл. 2 и 8).

Сравнительный анализ данных теста в стажевых группах показал у работников группы наблюдения II достоверно меньшее количество правильных ответов (11 (8; 12) и 13,5 (10,5; 14,5),  $p = 0,02$ ), чем в группе сравнения II, при этом испытуемые в группе наблюдения II совершали большее количество ошибок (7 (5; 11) и 5 (2,5; 7),  $p = 0,03$ ). В группах исследования I и III статистически значимых межгрупповых различий не было установлено ( $p = 0,28-0,91$ ), однако при оценке стажевой динамики уровня внимания отмечалось достоверное ухудшение показателя «Количество правильных ответов» в группе наблюдения III по сравнению с группой наблюдения I (9 (6; 11) против 12 (9; 14),  $p = 0,002$ ). В группе сравнения данные показатели не имели достоверных различий (табл. 9).

Таблица 6

Сравнительный анализ данных теста «Память на числа» у всех обследованных работников

Данные теста «Память на числа»	Группа		Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$
	наблюдения, $n = 210$	сравнения, $n = 44$	
Количество правильных ответов, абс.	7 (6; 8)	8 (7; 9,5)	0,002
Количество ошибок, абс.	1 (0; 2)	1 (0; 2)	0,71
Объем памяти, %	50 (33,3; 66,7)	58,3 (41,7; 75)	0,03
<i>Частота точности воспроизведения чисел, %</i>			
Низкая точность воспроизведения чисел (от 0 до 7)	52,9	34,1	0,02

Таблица 7

Сравнительный анализ данных теста «Память на числа» у работников с различным стажем работы

Данные теста «Память на числа»	Группа						$p^1$	$p^2$	$p^3$
	наблюдения I, $n = 100$	наблюдения II, $n = 61$	наблюдения III, $n = 49$	сравнения I, $n = 20$	сравнения II, $n = 15$	сравнения III, $n = 9$			
Количество правильных ответов, абс.	7 (6; 8,5)	8 (7; 9)	6 (5; 8)	8 (7; 10)	8 (7; 10)	8 (8; 8)	0,01	0,14	0,07
Количество ошибок, абс.	1 (0; 2)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	1,5 (0,5; 2,5)	1 (0; 2)	1 (1; 2)	0,52	0,65	0,56
Объем памяти, %	50 (41,7; 66,7)	50 (41,7; 66,7)	41,7 (33,3; 58,3)	58,3 (37,5; 75)	58,3 (50; 75)	50 (41,7; 58,3)	0,2	0,16	0,26
<i>Частота встречаемости точности воспроизведения чисел, %</i>									
Низкая точность воспроизведения чисел (от 0 до 7)	55,0	42,6	61,2	40,0	33,3	22,2	0,22	0,51	0,03
Нормальная точность воспроизведения образов (более 5)	45,0	57,4	40,9	60,0	66,7	77,8	0,22	0,51	0,03

Примечание:  $p^1$  – достоверность различий группы наблюдения I и группы сравнения I;  $p^2$  – достоверность различий группы наблюдения II и группы сравнения II;  $p^3$  – достоверность различий группы наблюдения III и группы сравнения III.

Таблица 8

Сравнительный анализ данных теста «Числовой квадрат» у всех обследованных работников

Данные теста «Числовой квадрат»	Группа		Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$
	наблюдения, $n = 166$	сравнения, $n = 33$	
Количество правильных ответов, абс.	11 (7; 13)	13 (10; 14)	0,02
Количество ошибок, абс.	7 (5; 11)	7 (4; 9)	0,11
<i>Частота встречаемости различных уровней внимания, %</i>			
Низкий уровень внимания (от 0 до 5 правильных ответов)	19,3	12,1	0,33

Таблица 9

Сравнительный анализ данных теста «Числовой квадрат» у работников с различным стажем работы

Данные теста «Числовой квадрат»	Группа						$p^1$	$p^2$	$p^3$
	наблюдения I, $n = 77$	наблюдения II, $n = 53$	наблюдения III, $n = 46$	сравнения I, $n = 15$	сравнения II, $n = 12$	сравнения III, $n = 20$			
Количество правильных ответов, абс.	12 (9; 14)	11 (8; 12)	9 (6; 11)	13 (11; 13)	13,5 (10,5; 14,5)	10,5 (7; 14)	0,78	0,02	0,29
Количество ошибок, абс.	7 (5; 10)	7 (5; 11)	8,5 (6; 12)	8 (4; 10)	5 (2,5; 7)	8 (7; 10)	0,91	0,029	0,95
<i>Частота встречаемости различных уровней внимания, %</i>									
Низкая точность воспроизведения чисел (от 0 до 5)	16,9	18,9	23,9	13,3	8,3	16,7	0,73	0,38	0,69
Нормальная точность воспроизведения чисел (более 5)	83,1	81,1	76,1	86,7	91,7	83,3	0,73	0,38	0,69

Примечание:  $p^1$  – достоверность различий группы наблюдения I и группы сравнения I;  $p^2$  – достоверность различий группы наблюдения II и группы сравнения II;  $p^3$  – достоверность различий группы наблюдения III и группы сравнения III.

Следующим этапом работы явилась оценка когнитивного статуса работников обследуемых групп по количеству показателей тестирования, находящихся ниже границы нормы, выявленных у каждого обследованного работника предприятия (табл. 10). В ходе сравнительного анализа установлено, что характерна несколько меньшая доля среди операторов ДНГ, не имеющих сниженных показателей ни по одному тесту ( $RR = 0,64$  (95 %  $CI$  0,44–0,92)) или только по одному тесту ( $RR = 0,97$  (95 %  $CI$  0,66–1,44)). Однако относительный риск выявления пониженных результатов по двум и трем тестам в этой группе был в 2,0–3,0 раза выше ( $RR = 2,05$  (95 %  $CI$  0,77–5,45) и  $RR = 2,9$  (95 %  $CI$  0,39–21,8) соответственно). Результаты ниже нормы по всем четырем использованным тестам наблюдались у 4,3 % операторов ДНГ и отсутствовали в группе сравнения. Анализ показателей состояния когнитивных функций в стажевых группах I показал в группе наблюдения I меньшую долю работников, не имеющих сниженных показателей ни по одному тесту ( $RR = 0,59$  (95 %  $CI$  0,37–0,92)), однако относительный риск выявления пониженных результатов по одному и двум тестам имел тенденцию к повышению и составил  $RR = 1,12$  (95 %  $CI$  0,55–2,26) и  $RR = 2,52$  (95 %  $CI$  0,65–9,82) соответственно. В группе наблюдения III, напротив, относительный риск выявления пониженных результатов по одному и двум тестам был ниже, чем в группе сравнения и составил  $RR = 0,58$  (95 %  $CI$  0,29–1,20) и  $RR = 0,64$  (95 %  $CI$  0,16–2,61), однако результат ниже нормы одновременно по трем и четырем тестам

там в группе наблюдения отмечался у 20,4 и 18,4 % работников соответственно, при отсутствии таковых в группе сравнения (табл. 10).

Результаты линейного регрессионного анализа вероятности снижения показателей когнитивных функций операторов ДНГ от стажа работы представлены в табл. 11. У операторов ДНГ выявлена статистически значимая зависимость производственного стажа в условиях воздействия комплекса вредных факторов производственной среды и вероятности понижения показателей тестов «Исключение понятий» ( $b_0 = 13,46$ ;  $b_1 = -0,97$ ;  $F = 15,85$ ;  $R^2 = 0,071$ ;  $p = 0,0001$ ), «Память на образы» ( $b_0 = 9,96$ ;  $b_1 = -0,13$ ;  $F = 36,78$ ;  $R^2 = 0,151$ ;  $p = 0,0001$ ), «Память на числа» ( $b_0 = 7,75$ ;  $b_1 = -0,04$ ;  $F = 9,91$ ;  $R^2 = 0,045$ ;  $p = 0,002$ ), «Числовой квадрат» ( $b_0 = 11,03$ ;  $b_1 = -0,11$ ;  $F = 9,95$ ;  $R^2 = 0,057$ ;  $p = 0,002$ ). В группе сравнения подобная статистически значимая взаимосвязь отсутствовала.

Когнитивные нарушения проявляются снижением показателей когнитивных функций ниже их нормальных значений и могут развиваться как в процессе естественного старения организма, так и при воздействии различных производственных факторов (шума, вибрации и т.д.). Воздействие на нервную систему веществ-нейротоксикантов проявляется в виде диффузного поражения головного мозга, сопровождающегося развитием стволово-гипоталамического синдрома, синдромов корковых, психоневрологических нарушений<sup>2</sup>. Различными авторами изучалось влияние вредных производственных факторов на когнитивные функции (химические

Таблица 10

Показатели нейропсихологического тестирования, находящиеся ниже границы нормы

Тесты	Группа		RR (CI 95 %)
	наблюдения, n = 209	сравнения, n = 44	
Показатели в группе наблюдения и группе сравнения			
Отсутствуют, %	64 (30,6)	21 (47,7)	0,64 (0,44–0,92)
Один тест, %	83 (39,7)	18 (40,9)	0,97 (0,66–1,44)
Два теста, %	39 (18,7)	4 (9,1)	2,05 (0,77–5,45)
Три теста, %	14 (6,7)	1 (2,3)	2,9 (0,39–21,8)
Все используемые тесты	9 (4,3)	0	–
Показатели в группах со стажем до 10 лет (99/20)			
Отсутствуют, абс. (%)	35 (35,4)	12 (60,0)	0,59 (0,37–0,92)
Один тест, абс. (%)	37 (37,4)	6 (30,0)	1,12 (0,55–2,26)
Два теста, абс. (%)	25 (25,3)	2 (10,0)	2,52 (0,65–9,82)
Три теста, абс. (%)	2 (2,0)	0	–
Все используемые тесты	0	0	–
Показатели в группах со стажем до 10–20 лет (61/15)			
Отсутствуют, абс. (%)	22 (36,1)	7 (46,7)	0,77 (0,41–1,46)
Один тест, абс. (%)	30 (49,2)	7 (46,7)	1,05 (0,58–1,92)
Два теста, абс. (%)	7 (11,5)	0	–
Три теста, абс. (%)	2 (3,3)	1 (6,7)	0,49 (0,05–5,07)
Все используемые тесты	0	0	–
Показатели в группах со стажем более 20 лет (49/9)			
Отсутствуют, абс. (%)	7 (14,3)	2 (22,2)	0,64 (0,16–2,61)
Один тест, абс. (%)	16 (32,7)	5 (55,6)	0,58 (0,29–1,20)
Два теста, абс. (%)	7 (14,3)	2 (22,2)	0,64 (0,16–2,61)
Три теста, абс. (%)	10 (20,4)	0	–
Все используемые тесты	9 (18,4)	0	–

Таблица 11

## Параметры линейной регрессии «стаж – показатели когнитивных функций»

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Направление изменения показателя	$b_0$	$b_1$	$F$	$R^2$	$p$
<i>Группа наблюдения</i>							
Стаж работы во вредных условиях труда	«Исключение понятий»	Понижение	13,46	–0,97	15,85	0,071	0,0001
	«Память на образы»	Понижение	9,96	–0,13	36,78	0,151	0,0001
	«Память на числа»	Понижение	7,75	–0,04	9,91	0,045	0,002
	«Числовой квадрат»	Понижение	11,03	–0,11	9,95	0,057	0,002
<i>Группа сравнения</i>							
Стаж работы без воздействия вредных условий труда	«Исключение понятий»	Понижение	14,07	–0,16	0,209	0,005	0,65
	«Память на образы»	Понижение	10,32	–0,041	0,592	0,014	0,45
	«Память на числа»	Понижение	8,53	–0,16	0,38	0,009	0,54
	«Числовой квадрат»	Понижение	11,93	–0,06	0,45	0,014	0,51

факторы, шум, вибрация, напряженность труда) [11, 17–19]. По данным M. Reale et al. [20], у 80 обследованных работников нефтедобывающей промышленности были выявлены повышенные уровни восприятия тревоги и признаки профессионального стресса. Однако исследование С.В. Цырепилова с соавт. [21] при обследовании 56 рабочих, подвергавшихся профессиональному воздействию нейротоксических веществ (ароматические углеводороды, толуол, бензин), не выявило достоверных отклонений когнитивных функций, что может быть связано с недостаточной специфичностью подобранных диагностических тестов. Для достижения необходимой точности исследования О.И. Шевченко с соавт. [22] рекомендуют применение одновременно нескольких наиболее информативных диагностических психологических тестов, специфичных для поражения определенных структур головного мозга тем или иным нейротоксикантом.

Результаты проведенного исследования показали, что у операторов ДНГ, осуществляющих трудовую деятельность в условиях воздействия комплекса негативных производственных факторов (химический, шумовой), показатели когнитивной гибкости, образной/числовой памяти и внимания в 1,3–1,6 раза ниже, частота регистрации низких значений памяти, внимания, аналитической деятельности в 2–3 раза выше, а риск снижения синтетической и аналитической деятельности более чем в пять раз выше ( $RR = 5,55$ ; 95 %  $CI = 1,4–21,9$ ), чем в группе лиц, работающих в допустимых условиях труда. Результаты линейного регрессионного анализа продемонстрировали связь развития когнитивных нарушений у операторов ДНГ со стажем их трудовой деятельности во вредных условиях труда при отсутствии таковой в группе сравнения. Используемая для оценки состояния когнитивных функций батарея нейропсихологических тестов («Исключение слов», «Память на образы», «Память на числа» и «Числовой квадрат») показала их доступность, воспроизводимость и объективность результатов даже на ранних (додементных) этапах развития когнитив-

ной дисфункции, что позволяет использовать их при проведении периодических медицинских осмотров для выявления лиц с минимальными когнитивными дисфункциями с целью последующего углубленного обследования, проведения профилактических мероприятий и решения вопросов экспертизы.

**Выводы:**

1. У операторов ДНГ, осуществляющих трудовую деятельность в условиях воздействия комплекса негативных производственных факторов (химический фактор, производственный шум), установлена достоверная зависимость нарушений когнитивных функций от продолжительности производственного стажа во вредных условиях труда. Показатели когнитивной гибкости (синтетической и аналитической деятельности), объем образной, числовой памяти и внимания у операторов ДНГ в 1,3–1,6 раза ниже, чем у лиц, работающих в допустимых условиях труда.

2. Относительный риск развития когнитивных нарушений у операторов более чем в пять раз, а частота регистрации низких значений показателей памяти, внимания, аналитической деятельности в 2–3 раза выше по сравнению с работниками, осуществляющими деятельность в допустимых условиях труда.

3. Использование при проведении периодических медицинских осмотров операторов ДНГ батареи нейропсихологических тестов: «Исключение понятий», «Память на образы», «Память на числа», «Числовой квадрат» позволяет диагностировать когнитивную дисфункцию уже на раннем (додементном) этапе ее развития (при производственном стаже от 10 лет), выявить лиц с ее минимальными проявлениями для последующего проведения профилактических мероприятий и решения вопросов экспертизы

**Финансирование.** Работа выполнена в соответствии с Планом основных мероприятий ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» на 2020 г.

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

## Список литературы

1. Cognitive reserve and its relevance for the prevention and diagnostic of dementia / R. Perneckzy, P. Alexopoulos, G. Schmid, C. Sorg, H. Förstl, J. Diehl-Schmid, A. Kurz // *Nervenarzt*. – 2011. – Vol. 82, № 3. – P. 325–335. DOI: 10.1007/s00115-010-3165-7
2. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort / S. Larrieu, L. Letenneur, J.M. Orgogozo, C. Fabrigoule, H. Amieva, N. Le Carret, P. Barberger-Gateau, J.F. Dartigues // *Neurology*. – 2002. – Vol. 26, № 59 (10). – P. 1594–1599. DOI: 10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8
3. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study / E. Rodríguez-Sánchez, S. Mora-Simón, M.C. Patino-Alonso, R. García-García, A. Escribano-Hernández, L. García-Ortiz, M.V. Perea-Bartolomé, M.A. Gómez-Marcos // *BMC Neurology*. – 2011. – Vol. 17, № 11. – P. 147. DOI: 10.1186/1471-2377-11-147
4. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. 5-th ed. (DSM-5, DSM-V). – Washington, DC: London: American Psychiatric Association, 2013. – 970 p.
5. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2014. – № 4. – С. 94–100.
6. Мохова Ю.А. Пластичность головного мозга и нейрографика // *Russian Journal of Education and Psychology*. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 61–66.
7. Van Spronsen M., Hoogenraad C. Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 207–214. DOI: 10.1007/s11910-010-0104-8
8. Fjell A.M., Walhovd K.B. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences // *Rev. Neurosci.* – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 187–221. DOI: 10.1515/revneuro.2010.21.3.187
9. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease / F. Jessen, R.E. Amariglio, M. van Boxtel, M. Breteler, M. Ceccaldi, G. Chételat, B. Dubois, C. Dufouil // *Alzheimers Dement.* – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 844–852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
10. Оценка биологического возраста у работников, занятых во вредных условиях труда / Г.В. Тимашева, В.Т. Ахметшина, Э.Ф. Репина, А.С. Хафизова // *Медицина труда и экология человека*. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 52–58.
11. Синявский Ю.А., Бердыгалиев А.Б. Характеристика скрининга когнитивных нарушений работников предприятия по переработке свинца // *Наука о жизни и здоровье*. – 2018. – № 3. – С. 41–46.
12. Факторы и показатели профессионального риска при добыче нефти / Г.Г. Гимранова, А.Б. Бакиров, Л.К. Каримова, Н.А. Бейгул, Э.Р. Шайхлисламова // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2014. – № 1. – С. 72–75.
13. Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э. Особенности токсического действия углеводородов нефти на организм человека // *Вестник ВГМУ*. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 8–15.
14. Оценка сочетанного влияния факторов малой интенсивности производственной среды и трудового процесса на работоспособность и ошибочность действий операторов высокотехнологичных энергетических комплексов / Н.Л. Вишневецкая, Л.В. Плахова, П. Поledняк, А. Бернатик // *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Геология. Нефтегазовое и горное дело*. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 183–190.
15. Moderators of noise-induced cognitive change in healthy adults / B.A. Wright, E.R. Peters, U. Ettinger, E. Kuipers, V. Kumari // *Noise Health*. – 2016. – Vol. 18, № 82. – P. 117–132. DOI: 10.4103/1463-1741.181995
16. Благинин А.А. Надежность профессиональной деятельности операторов сложных эргатических систем. – СПб.: Ленинградский государственный университет им. А.С. Пушкина, 2006. – 144 с.
17. Прокопчук Н.Н., Скребцова Н.В., Попов В.В. Особенности состояния когнитивных функций у мужчин трудоспособного возраста, работающих на автотранспорте // *Экология человека*. – 2013. – № 10. – С. 9–13.
18. Некоторые аспекты формирования психоневрологических расстройств при воздействии ртути / О.И. Шевченко, Т.Н. Константинова, Е.В. Катаманова, И.А. Брежнева // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2008. – Т. 5, № 63. – С. 34–38.
19. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Лахман О.Л. Темпы биологического старения и их взаимосвязь с нейропсихологическими особенностями у пациентов с профессиональными нейротоксикациями // *Экология человека*. – 2017. – № 3. – С. 10–14.
20. Network between Cytokines, Cortisol and Occupational Stress in Gas and Oilfield Workers / M. Reale, E. Costantini, C. D'Angelo, L. Coppeta, R. Mangifesta, S. Jagarlapoodi, M. Di Nicola, L. Di Giampaolo // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 1118. DOI: 10.3390/ijms21031118
21. Цыремпилов С.В., Будаева С.Ц., Партиллаева А.Л. Показатели функционального состояния центральной нервной системы в условиях хронической профессиональной полинейроинтоксикации // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2010. – Т. 72, № 2. – С. 121–123.
22. Методы психологического тестирования в диагностике ранних проявлений профессиональной нейроинтоксикации / О.И. Шевченко, О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова, В.А. Мешерягин // *Сибирский медицинский журнал*. – 2012. – № 6. – С. 79–83 (Иркутск).

*Риск развития когнитивных нарушений у работников нефтедобывающего предприятия с различным стажем производственной деятельности / М.А. Савинков, О.Ю. Устинова, А.Е. Носов, Ю.А. Ивашиха, В.Г. Костарев // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 83–93. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.08*

Research article

# RISKS RELATED TO COGNITIVE DISORDERS DEVELOPMENT IN WORKERS WITH DIFFERENT WORK EXPERIENCE EMPLOYED AT AN OIL EXTRACTING FACILITY

**M.A. Savinkov<sup>1</sup>, O.Yu. Ustinova<sup>1,2</sup>, A.E. Nosov<sup>1</sup>, Yu.A. Ivashova<sup>1</sup>, V.G. Kostarev<sup>3</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

<sup>3</sup>Federal Service for Surveillance over Consumer Rights protection and Human Well-being, Perm regional office, 50 Kuibysheva Str., Perm, 614016, Russian Federation

*Our research goal was to examine cognitive functions parameters in dynamics among workers employed at an oil extracting facility depending on their work experience under exposure to adverse occupational factors.*

*We estimated cognitive functions in 292 oil and gas extraction operators who were exposed to adverse occupational factors (aromatic hydrocarbons, hydrogen sulphide, occupational noise, labor hardness, and adverse microclimate). The reference group consisted of 65 administrative workers employed at the same enterprise. All the examined people were males aged 20–65; they were divided into several sub-groups depending on their work experience: the 1<sup>st</sup> subgroup, work experience shorter than 10 years; the 2<sup>nd</sup> subgroup, 10–20 years; the 3<sup>rd</sup> sub-group, longer than 20 years. All the subgroups were comparable as per average age ( $p > 0.05$ ). Nervous systems diseases that caused cognitive deficiency were a criterion for exclusion from the research groups. We performed neural-psychological examination using «NS-Psychotest» computer complex («Concept exclusion», short term memory tests for pictures and figures, square number test). To analyze dependence between cognitive disorders and work experience duration in the test and reference groups, we calculated relative risk and its 95% confidence interval (results are given as RR (95% CI)). We also performed one-factor linear regression analysis of dependence on work experience separately for each parameter of examined cognitive functions.*

*Oil and gas extraction operators tended to have 1.3–1.6 times lower cognitive flexibility, picture and number memory, and attention than people who worked under permissible working conditions at their work places. Oil and gas extraction operators with their work experience being equal or exceeding 10 years ran more than 5 times higher risk of cognitive disorders; memory, attention, and analytical activity parameters were lower among them 2–3 times more frequently. Basing on relative risk calculation and one-factor linear regression analysis, we established a correlation between cognitive disorders development and work experience duration. Periodical medical examinations provided for oil and gas extraction operators should include neural-psychological tests that assess memory, attention, and cognitive flexibility since it will allow diagnosing cognitive dysfunction at an early (pre-dementia) stage and revealing people with its minimal signs for further profound examination, prevention activities, and occupational examination.*

**Key words:** cognitive functions, number and picture memory, attention, cognitive flexibility, cognitive deficiency, neural-psychological testing, oil extracting industry, occupationally induced pathology, adverse occupational factors, work experience.

## References

1. Perneczky R., Alexopoulos P., Schmid G., Sorg C., Förstl H., Diehl-Schmid J., Kurz A. Cognitive reserve and its relevance for the prevention and diagnosis of dementia. *Nervenarzt*, 2011, vol. 82, no. 3, pp. 325–335. DOI: 10.1007/s00115-010-3165-7
2. Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M., Fabrigoule C., Amieva H., Le Carret N., Barberger-Gateau P., Dartigues J.F. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 2002, vol. 26, no. 59 (10), pp. 1594–1599. DOI: 10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8

© Savinkov M.A., Ustinova O.Yu., Nosov A.E., Ivashova Yu.A., Kostarev V.G., 2021

**Maksim A. Savinkov** – Functional diagnostics expert (e-mail: msavinkov@yandex.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5776-8182>).

**Olga Yu. Ustinova** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Human Ecology and Life Safety Department (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

**Aleksandr E. Nosov** – Candidate of Medical Sciences, Head of In-patient Clinic (Therapeutic Work-related Pathology Department) (e-mail: nosov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-87-80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0539-569X>).

**Yuliya A. Ivashova** – Sonologist (e-mail: nemo@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5671-3953>).

**Vitalii G. Kostarev** – Candidate of Medical Sciences, Chief State Sanitary inspector in Perm region, Head of Rospotrebnadzor office in Perm region (e-mail: urpn@59.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (342) 239-35-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5135-8385>).

3. Rodríguez-Sánchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M.C., García-García R., Escribano-Hernández A., García-Ortiz L., Perea-Bartolomé M.V., Gómez-Marcos M.A. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurology*, 2011, vol. 17, no. 11, pp. 147. DOI: 10.1186/1471-2377-11-147
4. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. 5-th ed. (DSM-5, DSM-V). Washington, DC, London, American Psychiatric Association Publ., 2013, 970 p.
5. Damulin I.V., Ekusheva E.V. Dementia due to cerebral small vessel damage: current ideas on its pathogenesis and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*, 2014, no. 4, pp. 94–100 (in Russian).
6. Mokhova Yu.A. The brain plasticity and neurographics. *Russian Journal of Education and Psychology*, 2019, vol. 10, no. 4, pp. 61–66 (in Russian).
7. Van Spronsen M., Hoogenraad C. Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2010, vol. 10, no. 3, pp. 207–214. DOI: 10.1007/s11910-010-0104-8
8. Fjell A.M., Walhovd K.B. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev. Neurosci.*, 2011, vol. 21, no. 3, pp. 187–221. DOI: 10.1515/revneuro.2010.21.3.187
9. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M., Breteler M., Ceccaldi M., Chételat G., Dubois B., Dufouil C. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2014, vol. 10, no. 6, pp. 844–852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
10. Timasheva G.V., Akhmetshina V.T., Repina E.F., Khafizova A.S. Assessment of the biological age of workers engaged in hazardous working conditions. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2017, vol. 12, no. 4, pp. 52–58 (in Russian).
11. Sinyavskii Yu.A., Berdygaliev A.B. Characteristics of screening for cognitive impairments of employees of the lead processing enterprise. *Nauka o zhizni i zdorov'e*, 2018, no. 3, pp. 41–46 (in Russian).
12. Gimranova G.G., Bakirov A.B., Karimova L.K., Beigul N.A., Shaikhislamova E.R. Factors and Indicators of Oil Extraction Occupational Risks. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2014, no. 1, pp. 72–75 (in Russian).
13. Orudzhev R.A., Dzhafarova R.E. The peculiarities of the toxic effect of petroleum hydrocarbons on the human organism. *Vestnik VGMU*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 8–15 (in Russian).
14. Vishnevskaya N.L., Plakhova L.V., Polednyak P., Bernatik A. Evaluation of joint effect of factors of small intensity of production environment and labor process on work ability and error of action of operators of high-tech energy complexes. *Vestnik Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Geologiya. Neftgazovoe i gornoe delo*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 183–190 (in Russian).
15. Wright B.A., Peters E.R., Ettinger U., Kuipers E., Kumari V. Moderators of noise-induced cognitive change in healthy adults. *Noise Health*, 2016, vol. 18, no. 82, pp. 117–132. DOI: 10.4103/1463-1741.181995
16. Blagin A.A. Nadezhnost' professional'noi deyatelnosti operatorov slozhnykh ergaticheskikh system [Reliability of occupational activities accomplished by operators dealing with complex ergative systems]. Sankt-Peterburg, Leningradskii gosudarstvennyi universitet im. A.S. Pushkina Publ., 2006, 144 p. (in Russian).
17. Prokopchuk N.N., Skrebtsova N.V., Popov V.V. State of cognitive functions in able-bodied men driving motor transport. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 10, pp. 9–13 (in Russian).
18. Shevchenko O.I., Konstantinova T.N., Katamanova E.V., Brezhneva I.A. Some aspects of forming the psychoneurological disorders in exposure to mercury. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2008, vol. 5, no. 63, pp. 34–38 (in Russian).
19. Shevchenko O.I., Katamanova E.V., Lakhman O.L. Rates of biological aging and its relationship to neuropsychological peculiarities in patients with occupational neurointoxications. *Ekologiya cheloveka*, 2017, no. 3, pp. 10–14 (in Russian).
20. Reale M., Costantini E., D'Angelo C., Coppeta L., Mangifesta R., Jagarlapoodi S., Di Nicola M., Di Giampaolo L. Network between Cytokines, Cortisol and Occupational Stress in Gas and Oilfield Workers. *International journal of molecular sciences*, 2020, vol. 21, no. 3, pp. 1118. DOI: 10.3390/ijms21031118
21. Tsyrempilov S.V., Budaeva S.Ts., Partilkaeva A.L. Indices of functional state of central nervous system in conditions of chronic professional polyneurotoxication. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2010, vol. 72, no. 2, pp. 121–123 (in Russian).
22. Shevchenko O.I., Lakhman O.L., Katamanova E.V., Mesheryagin V.A. The methods of psychological testing in diagnosis of early displays of occupational neurointoxications. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 2012, no. 6, pp. 79–83 (in Russian).

**Funding.** The research work was performed within The Basic Activity Plan approved by the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies for 2020

**Conflict of interests.** The authors declare there is no any conflict of interests.

Savinkov M.A., Ustinova O.Yu., Nosov A.E., Ivashova Yu.A., Kostarev V.G. Risks related to cognitive disorders development in workers with different work experience employed at an oil extracting facility. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 83–93. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.08.eng

Получена: 02.02.2021

Принята: 17.03.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

## ВЫЯВЛЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКОВ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ПОСТРАДАВШИХ ОТ ПАВОДКА ТЕРРИТОРИЯХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.В. Бренева<sup>1</sup>, С.В. Балахонов<sup>1</sup>, А.Я. Никитин<sup>1</sup>, И.В. Мельцов<sup>2</sup>, М.Б. Шаракшанов<sup>1</sup>,  
В.В. Кузьменков<sup>1</sup>, Е.А. Сидорова<sup>1</sup>, А.В. Севостьянова<sup>1</sup>, Е.С. Куликалова<sup>1</sup>, А.В. Мазепа<sup>1</sup>,  
В.Т. Климов<sup>1</sup>, М.В. Чеснокова<sup>1</sup>, Н.В. Устинова<sup>3</sup>, А.Ф. Тимошенко<sup>3</sup>, С.А. Борисов<sup>1</sup>,  
Е.А. Басов<sup>1</sup>, Н.Л. Баранникова<sup>1</sup>, М.И. Толмачева<sup>1</sup>, С.Е. Рябцовская<sup>1</sup>, Е.И. Андаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока, Россия, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78

<sup>2</sup>Иркутский государственный аграрный университет имени А.А. Ежевского, Россия, 664038, п. Молодежный, 1/1

<sup>3</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области, Россия, 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 51

Летом 2019 г. обильные затяжные дожди на западе Иркутской области привели к развитию катастрофического паводка, которому был присвоен статус чрезвычайной ситуации федерального характера.

В связи с угрозой активизации природных очагов инфекций в зоне ЧС с целью выявления и прогнозирования эпидемиологических рисков Иркутским противочумным институтом во взаимодействии с территориальными учреждениями Роспотребнадзора и ветеринарии проведено эпизоотолого-эпидемиологическое обследование пострадавших территорий.

Обследовано 30 социально значимых объектов и природные биотопы трех районов области. Сыворотки крови людей (244 пробы), сельскохозяйственных и домашних животных (253), органы 237 отловленных мелких млекопитающих протестированы на комплекс природно-очаговых инфекций бактериологическим, серологическим и ПЦР методами с общим объемом 4370 исследований.

Иммунная прослойка населения составила в отношении туляремии 13,1 %, клещевого вирусного энцефалита – 17,5 %, иерсиниозов – 10,8 %, лептоспирозов – 3,1 %, иксодового клещевого боррелиоза – 7,1 %. Антитела к патогенным лептоспирам выявлены у 36,0–81,3 % сельскохозяйственных животных, что может указывать на наличие скрытого эпизоотического процесса. В июле 2019 г. на пострадавших территориях наблюдалась низкая заселенность синантропными грызунами социально значимых объектов и депрессия численности мелких млекопитающих в природных очагах с высокой инфицированностью возбудителем туляремии (до 17,9 %). В сентябре 2019 г. отмечено заселение крысами продовольственных объектов, активная миграция мелких млекопитающих в природных стациях со снижением их инфицированности возбудителем туляремии и увеличением – лептоспирами (до 40,0 %). Выявлены новые природные очаги туляремии и лептоспирозов.

Активность природных очагов инфекций в ранний послепаводковый период не превышала среднепогодных показателей, вместе с тем на пострадавших территориях Иркутской области сохраняются риски осложнения эпидемиологической ситуации. Даны рекомендации по дальнейшему проведению эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга и организации профилактических мероприятий: контроль за санитарным состоянием социально значимых объектов, локальные дератизационные обработки, санация очагов лептоспироза сельскохозяйственных животных.

**Ключевые слова:** чрезвычайная ситуация, паводок, эпидемиологические риски, природно-очаговые инфекции, зоонозы, лептоспироз, туляремия, Иркутская область.

© Бренева Н.В., Балахонов С.В., Никитин А.Я., Мельцов И.В., Шаракшанов М.Б., Кузьменков В.В., Сидорова Е.А., Севостьянова А.В., Куликалова Е.С., Мазепа А.В., Климов В.Т., Чеснокова М.В., Устинова Н.В., Тимошенко А.Ф., Борисов С.А., Басов Е.А., Баранникова Н.Л., Толмачева М.И., Рябцовская С.Е., Андаев Е.И., 2021

**Бренева Наталья Владимировна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии (e-mail: nbrenева@list.ru; тел.: 8 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-7536>).

**Балахонов Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; тел.: 8 (395) 222-01-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>).

**Никитин Алексей Яковлевич** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник зоолого-паразитологического отдела (e-mail: nikitin\_irk@mail.ru; тел.: 8 (395) 222-01-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3918-7832>).

**Мельцов Иван Владимирович** – кандидат ветеринарных наук, доцент (e-mail: ivanmeltsov@mail.ru; тел.: 8 (3952) 23-73-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8566-7004>).



**Шаракшанов Мунко Баярович** – врач-эпидемиолог отдела санитарной охраны территории и мониторинга чрезвычайных ситуаций (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; тел.: 8 (904) 146-30-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1114-1795>).

**Кузьменков Владимир Всеволодович** – магистр биологии, лаборант-исследователь зоолого-паразитологического отдела (e-mail: Barada.93@mail.ru; тел.: 8 (964) 267-66-08; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3394-5038>).

**Сидорова Елена Александровна** – врач-вирусолог лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций (e-mail: sidorovavirusolog@yandex.ru; тел.: 8 (395) 222-01-39 (доб. 229); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0279-5831>).

**Севостьянова Анна Викторовна** – врач-вирусолог лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций (e-mail: annasevost@mail.ru; тел.: 8 (395) 222-01-39 (доб. 229); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3977-8472>).

**Куликалова Елена Станиславовна** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; тел.: 8 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-5125>).

**Мазепа Андрей Владимирович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии (e-mail: amazepa@list.ru; тел.: 8 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0843-4757>).

**Климов Валерий Тимофеевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии (e-mail: 41klimov@mail.ru; тел.: 8 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0036-0017>).

**Чеснокова Маргарита Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом научного и учебно-методического обеспечения (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; тел.: 8 (395) 222-01-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5489-9363>).

**Устинова Наталья Владимировна** – заместитель главного врача (e-mail: Ustinova@sesoirk.Irkutsk.ru; тел.: 8 (395) 222-82-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8349-0508>).

**Тимошенко Александр Федорович** – зоолог (e-mail: ilim19@yandex.ru; тел.: 8 (395) 222-82-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1503-1857>).

**Борисов Сергей Анатольевич** – лаборант-исследователь зоолого-паразитологического отдела (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; тел.: 8 (395) 222-01-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1781-0846>).

**Басов Евгений Александрович** – врач-бактериолог отделения обеспечения качества (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; тел.: 8 (395) 223-99-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-2880>).

**Баранникова Наталья Леонидовна** – кандидат медицинских наук, врач-бактериолог отдела эпидемиологии (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; тел.: 8 (395) 222-01-38; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5471-2164>).

**Толмачева Мария Игоревна** – научный сотрудник отдела эпидемиологии (e-mail: maxa121@mail.ru; тел.: 8 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4734-0788>).

**Рябовская Софья Евгеньевна** – лаборант-исследователь отдела эпидемиологии (e-mail: inst.4ever.youu@yandex.ru; тел.: 8 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3588-8145>).

**Андаев Евгений Иванович** – заместитель директора по общим вопросам и организационно-методической работе (e-mail: e.andaev@gmail.com; тел.: 8 (395) 222-00-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6612-479x>).

В конце XX – начале XXI в. в мире выросло число наводнений природного и антропогенного характера, существенно возросла их разрушительная сила и причиняемый экономический ущерб. В России ежегодно подвергается затоплению около 50 тыс. км<sup>2</sup>. Угроза крупномасштабных наводнений существует для более чем 300 городов, десятков тысяч других населенных пунктов и крупных промышленных объектов [1]. В связи с этим основной задачей учреждений Роспотребнадзора, медицинской и ветеринарных служб на пострадавших от наводнения территориях является обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, основанное на оценке эпидемиологических рисков, для адекватного реагирования на ухудшение санитарной обстановки [2].

За последнее десятилетие специалистами Иркутского противочумного института накоплен значительный опыт по поддержанию санитарно-эпидемиологического благополучия в зонах чрезвычайной ситуации (ЧС), в том числе обусловленных наводнениями: Амурская область, Хабаровский край и Еврейская автономная область – 2013 г., республики Хакасия и Алтай – 2014 г. [2, 3]. Ана-

логичные события, связанные с гидрометеорологическими аномалиями, наблюдались летом 2019 г. в Иркутской области.

После обильных затяжных дождей на западе Иркутской области 25 июня 2019 г. началось повышение уровня воды в притоках реки Ангары. Утром 27 июня было подтоплено шесть населенных пунктов (н/п) Нижнеудинского и Тайшетского районов, вечером – девять н/п Тулунского района [4]. 28 июня паводок затронул уже 20 н/п, с мест постоянного проживания было эвакуировано более 800 человек, задействовано 17 пунктов временного размещения (ПВР) пострадавшего населения общей вместимостью более 6500 мест, закрылось движение на участках федеральной автомобильной дороги Р-255 в г. Тулун [5, 6]. Утром 29 июня в зоне затопления находился 31 н/п в Нижнеудинском, Тайшетском, Тулунском и Чунском районах. К полудню этого же дня максимальный подъем уровня воды на реке Ия в районе города Тулуна составил 13,8 м при критически допустимом 7 м. В Нижнеудинском, Чунском, Тайшетском, Тулунском и Зиминском районах 30 июня оставались

<sup>1</sup> О мерах по ликвидации последствий наводнения на территории Иркутской области: Указ Президента РФ от 3 июля 2019 года № 316 (с изменениями на 2 августа 2019 года) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/560536767> (дата обращения: 03.03.2021).

подтопленными 28 н/п [4, 6]. Указом Президента Российской Федерации<sup>1</sup> наводнению в Иркутской области присвоен статус ЧС федерального характера.

Всего в первую волну паводка в восьми районах области в 109 н/п было подтоплено 10,9 тысячи домов, где проживали 42,7 тысячи человек. Во вторую волну (конец июля – начало августа) в 58 н/п подтопило 1,9 тысячи домов с населением 5,4 тысячи человек. Было повреждено 49 участков автомобильных дорог, 22 автомобильных моста местного значения. Поток воды было снесено 1,3 тысячи домов, еще почти 7 тысяч строений было повреждено и не подлежало восстановлению. Погибло 26 человек, четверо пропали без вести [7].

Стремительное развитие паводковой ситуации в Иркутской области в начале июля 2019 г., резкое ухудшение условий жизни пострадавшего населения, недостаточное обеспечение качественной питьевой водой, возросшая степень контактов населения с погибшими от паводка сельскохозяйственными и дикими животными в частных подворьях и природных стациях сформировали риски эпидемического проявления острых инфекционных болезней, в том числе природно-очаговых и общих для человека и животных. Опыт работы специализированных противэпидемических бригад (СПЭБ) Иркутского противочумного института на паводке в Приамурье в 2013 г. показал эффективность своевременного проведения профилактических мероприятий с целью предотвращения осложнений эпидемиологической ситуации [2].

В соответствии с распоряжением Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека для оперативного реагирования на ухудшение паводковой ситуации и с целью координации деятельности СПЭБ с другими службами 30.06.2019 г. в Иркутском научно-исследовательском противочумном институте Роспотребнадзора был сформирован оперативный штаб, алгоритм действия и принятия организационных решений которого рассматривался нами ранее [8].

**Цель работы** – анализ данных эпизоотолого-эпидемиологического обследования на пострадавших от паводка территориях Иркутской области, проведенного оперативной группой Иркутского противочумного института во взаимодействии с территориальными органами и учреждениями Роспотребнадзора, здравоохранения и ветеринарии.

**Материалы и методы.** Исходя из сложившейся обстановки, Иркутским противочумным институтом подготовлено и проведено за июль – сентябрь 2019 г. два выезда оперативной группы для оценки эпидемиологической ситуации по природно-очаговым инфекционным болезням в зоне ЧС Иркутской области, связанной с катастрофическим летним паводком.

Начальный этап работ (01.07.2019–12.07.2019 г.) в зоне ЧС осуществлен сразу после первой волны

паводка, когда многие территории еще были затоплены. Второй этап (18.09–28.09.2019 г.) проходил, когда все пострадавшие районы, кроме Чунского, освободились от подтопления. В основу ретроспективного анализа эпизоотолого-эпидемиологической ситуации положены материалы референс-центра по мониторингу природно-очаговых болезней (с 2018 г. – Научно-методический центр по мониторингу за возбудителями инфекционных болезней II–IV групп патогенности) Иркутского противочумного института, архивные и отчетные данные Управления Роспотребнадзора по Иркутской области, ФБУЗ ЦГиЭ в Иркутской области, Службы ветеринарии Иркутской области. Оперативный анализ ситуации проведен на основании информации территориальных учреждений и ведомств, а также собственных данных, полученных в ходе обследования пострадавших от паводка территорий.

Проведена оценка санитарного состояния 30 социально значимых объектов по критерию их заселенности синантропными грызунами методом визуального наблюдения и с применением контрольно-следовых площадок (КСП), ловушек Геро и капканов. Учет обилия мелких млекопитающих (ММ) в природных стациях по показателю числа особей на 100 ловушко-суток (л/с) проводился с применением давилок Геро. Определение видов ММ дано в соответствии с описаниями, приведенными в монографиях [9, 10].

Забор крови у населения произведен по решению оперативного штаба силами территориальных учреждений здравоохранения.

Лабораторные исследования полученного материала ( $n = 4370$ ) выполнены на базе Иркутского противочумного института. Сыворотки крови, органы ММ замораживали и хранили при минус 20 °С, кровью ММ пропитывали фильтровальную бумагу, высушивали и хранили при 4–8 °С. Перед исследованием органы мм размораживали и готовили суспензии на гомогенизаторе Tissue Lyser LT (Qiagen, Германия).

На наличие специфических антител (IgG, IgA и агглютинины) к возбудителям туляремии, лептоспирозов, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), лихорадки Западного Нила (ЛЗН), бруцеллеза, иерсиниозов исследована случайная выборка из 244 сывороток крови жителей Иркутской области, из них 222 пробы получены из ОГБУЗ «Нижеудинская районная больница» (Нижеудинский район), 22 – из филиала ФБУЗ ЦГиЭ в Иркутской области по Тулунскому и Куйтунскому районам (г. Тулун).

На наличие специфических антител к возбудителям лептоспирозов и бруцеллеза исследовано 195 сывороток крови крупного рогатого скота (КРС), полученных из ОГБУ Нижнеудинская (66), Тайшетская (99) и Тулунская (30) станции по борьбе с болезнями животных (СББЖ), 32 – мелкого рога-

того скота (МРС) Нижнеудинского района, 22 – лошадей Нижнеудинского (18) и Тайшетского (4) районов, 4 – собак Нижнеудинска.

Органы (почки, селезенки, легкие, головной мозг) и кровь 237 отловленных ММ (205 – Нижнеудинский, 15 – Тайшетский и 17 – Тулунский районы) исследованы на наличие антител (АТ) к возбудителям туляремии, лептоспирозов, КВЭ, туляремийного антигена (АГ), ДНК возбудителей туляремии, лептоспирозов, антигена вируса КВЭ, антигена и РНК вируса ЛЗН и хантавирусов. Пробы кишечника 69 ММ (52 – Нижнеудинский, 17 – Тулунский районы) исследованы на иерсиниозы бактериологически и методом ПЦР, шесть объединенных проб селезенки – биологическим методом на туляремию с использованием беспородных белых мышей.

Определение противотуляремийных антител в сыворотках крови людей и в крови ММ осуществляли с помощью диагностикума эритроцитарного туляремийного антигенного (ФКУЗ СтавНИПЧИ, Ставрополь) и диагностикума туляремийного цветного (ФКУЗ Иркутский НИПЧИ) для микрореакции агглютинации на стекле (МРА). Туляремийный антиген в суспензиях селезенки мм детектировали с использованием диагностикума эритроцитарного туляремийного иммуноглобулинового (ФКУЗ СтавНИПЧИ, Ставрополь).

Противолептоспирозные агглютинины во всех сыворотках и в крови мм выявляли методом РМА (реакция микроагглютинации и лизиса лептоспир) с набором из 11 референтных штаммов лептоспир, иммуноглобулины – с использованием тест-систем «Лептоспироз-ИФА-IgG», «Лептоспироз-ИФА-IgA» (ООО «Омникс», г. Санкт-Петербург).

Выявление у людей IgG к возбудителям ГЛПС, КВЭ, ИКБ проводили с помощью тест-систем «ЛаймБест-IgG», «ВектоВКЭ-IgG», «ВектоХанта-IgG», к патогенным иерсиниям – «Иерсиния-IgG-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Антигены вирусов КВЭ и ЛЗН в головном мозге ММ выявляли в ИФА с тест-системами «БиоСкрин-КЭ» и «БиоСкрин ВЗН». Экстракцию нуклеиновых кислот (НК) осуществляли с помощью набора «РИБО-преп», детекцию НК патогенных лептоспир – методом ПЦР в реальном времени с тест-системой «ЛПС», патогенных иерсиний – «АмплиСенс *Yersinia enterocolitica* / *pseudotuberculosis* – FL», вируса ЛЗН – «АмплиСенс WNV – FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва), возбудителя туляремии – «Ген *Francisella tularensis* – РГФ» (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб») на амплификаторах Rotor-GeneQ (Qiagen, Германия). Получение ДНК хантавирусов на матрице РНК осуществляли набором реагентов «Реверта-Л» (ФБУН ЦНИИЭ,

г. Москва), ПЦР проводили с использованием праймеров, кодирующих L-фрагмент генома хантавирусов [11] на приборе CFX96 (Bio-Rad, США), результаты учитывали методом электрофореза в агарозном геле. Положительные образцы для установления генотипа хантавирусов секвенировали на приборе «ABIPrism» 3500XL (Applied Biosystems / Hitachi, Япония) с использованием набора Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kitv 1.1 (Applied Biosystems, США). Обработку нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы Bio Edit V.7.0.9 [12].

Статистическая обработка результатов проведена стандартными методами вариационной статистики с расчетом среднеарифметических значений и величины их ошибки, а также путем сравнения отдельных выборок с использованием метода Стьюдента для качественных признаков [13].

**Результаты и их обсуждение.** Ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации в зоне паводка показал наличие природных очагов туляремии и лептоспирозов в Нижнеудинском районе. Так, в 1937 г. здесь была зарегистрирована вспышка туляремии, а в 1994 г. – лептоспирозов [14]. Природные очаги инфекций очень устойчивы и могут существовать десятилетиями, никак себя не проявляя [15], поэтому в 2012–2014 гг. было проведено плановое обследование природных очагов Нижнеудинского района, которое показало их низкую активность [14]. За пять лет, предшествовавших паводку, заболевания туляремией и лептоспирозом на территориях зоны ЧС не регистрировались, неблагополучные пункты сельскохозяйственных животных (СХЖ) не выявлялись. Последние случаи бруцеллеза КРС, МРС и лошадей регистрировались в Иркутской области в 2004–2011 гг. [16]. В целом эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Иркутской области перед паводком была благополучной<sup>2</sup> [17].

Лабораторная база оперативной группы Иркутского противочумного института размещалась в здании ветеринарной лаборатории ОГБУ «Нижнеудинская СББЖ», которая была подтоплена в первую волну паводка, но быстро восстановила свою работу и выполняла все поставленные перед Службой ветеринарии Иркутской области задачи по ликвидации последствий ЧС. В первую очередь были проведены сбор и утилизация погибших животных. По оперативным данным на 28.08.2019 г. в зоне ЧС собрано 4736 трупов, большинство из которых – птица (3113 голов), мелкие домашние (кролики – 885, собаки и кошки – 250) и крупные сельскохозяйственные животные (КРС – 115, МРС – 103, свиньи – 260, лошади – 10). В Тулунском районе поднято около трех тысяч трупов животных, в Нижнеудин-

<sup>2</sup> О санитарно-эпидемиологической обстановке и о проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятиях в зоне подтопления [Электронный ресурс] // Управление Роспотребнадзора по Иркутской области. – 2019. – URL: <http://38.rospotrebnadzor.ru/> (дата обращения: 25.11.2020).

ском – около тысячи. Все павшие животные сожжены в специально подготовленных местах. Также Службой ветеринарии проведены мероприятия по отлову, лечению, вакцинации и временному содержанию безнадзорных мелких домашних животных (МДЖ). За период ЧС их отловлено 744 особи, в том числе по Чунскому району – 175, Тайшетскому – 90, Нижнеудинскому – 123, по г. Тулуну и Тулунскому району – 356. Против бешенства привито 7349 МДЖ. Проведена заключительная дезинфекция животноводческих помещений и выгульных дворов, животноводческих предприятий и личных подсобных хозяйств, пострадавших от паводка. Всего дезинфекции подвергнуто 913 объектов на общей площади 165 948 м<sup>2</sup>. Дератизация проведена на 263 объектах (73 419 м<sup>2</sup>). Подчеркнем, что вся ветеринарная помощь по частным обращениям оказывалась в период паводка бесплатно.

В задачи оперативной группы Иркутского противочумного института входило эпизоотолого-эпидемиологическое обследование, анализ эпидемиологической ситуации и прогнозирование ее изменений, а также профилактическая работа с населением и разработка рекомендаций по снижению рисков обострения эпидемиологической обстановки.

Особое внимание было уделено обследованию социально значимых объектов (ПВР, продовольственные объекты, школы, детские сады), которые обеспечивали пострадавшее население услугами первой необходимости. Важно было не допустить вселение ММ в эти объекты и своевременно провести профилактические мероприятия. Всего было установлено 549 КСП, из них  $5,8 \pm 1,0$  % оказалось заслежено. На социально значимых объектах отработано 168 л/с, выявлено  $6,5 \pm 1,9$  % попаданий синантропных грызунов. Наличие грызунов установлено на шести объектах (табл. 1), руководителям которых рекомендовано незамедлительно провести внеплановую дератизацию.

Данные по иммунной прослойке населения в отношении туляремии, КВЭ, иерсиниозов, лептоспирозов и ИКБ приведены в табл. 2. В пос. Шумский Нижнеудинского района выявлены лица, положительно реагирующие на бруцеллез. В двух случаях обнаружены антитела к хантавирусам, что представляется важным, так как Иркутская область считается неэндемичной по ГЛПС [18, 19]. Высокая иммунная прослойка к туляремии  $17,5 \pm 4,2$  % в пос. Шумский, где это заболевание ранее не регистрировалось и население не охвачено профилактической иммунизацией, могла свидетельствовать о недавнем контакте людей с инфекцией в природных стациях, то есть о существовании природного очага.

При эпизоотологическом обследовании природных биотопов всего отработано 2080 л/с. Обилие ММ составило  $11,4 \pm 0,7$  % попаданий. В июле в окрестностях пос. Шумский в отлове преобладала ( $83,3 \pm 6,8$  %) восточноазиатская мышь, которая ранее здесь встречалась очень редко (2012 г. –  $3,5 \pm 2,0$  %,  $p < 0,01$ ). При проведении лабораторных исследований выявилась высокая инфицированность мм возбудителем туляремии и относительно низкая – лептоспирами, что также было нехарактерно для данной местности в 2012–2014 гг. (табл. 3).

В июле 2019 г. противотуляреминые антитела обнаруживались более чем у трети ММ, отловленных в окрестностях пос. Шумский, что могло быть признаком затухающей эпизоотии [2]. Высокую эпизоотическую активность выявленного в Шумском МО природного очага туляремии подтверждало наличие выраженной иммунной прослойки у местных жителей. Обнаружение антигена и ДНК возбудителя туляремии у ММ Нижнеудинского района, в том числе отловленных в черте г. Нижнеудинска, указывало на риск дальнейшего развития эпизоотии при наличии достаточного количества восприимчивых особей. Положение обострялось наличием активной миграции животных и формированием в образовавшихся многочисленных временных влажных биотопах

Таблица 1

Социально значимые объекты со следами пребывания грызунов

№ п/п	Объект	Дата	Метод обследования	Результат обследования
Июль 2019 г.				
1	Школа-интернат № 26 сред. общ. образ. ОАО «РЖД», ПВР, г. Нижнеудинск	03–04.07.2019 г.	43 КСП, визуально	Заслежено 9,3 % КСП (мышь), обнаружен старый труп крысы
2	Кондитерская фабрика «Сибирь», г. Нижнеудинск	06–07.07.2019 г.	50 КСП, визуально	Заслежено 4,0 % КСП (мышь)
3	Шумская городская больница, р/п Шумский	02–03.07.2019 г.	30 КСП, визуально	Заслежено 6,7 % КСП (мышь)
Сентябрь 2019 г.				
4	Тулунское хлебоприемное предприятие, г. Тулун	17–18.09.2019 г.	8 капканов; 20 КСП, визуально	Отловлено три серых крысы, все КСП заслежены (100 %)
5	Тайшетский хлебокомбинат, г. Тайшет	19–20.09.2019 г.	20 КСП; визуально	Заслежено 20,0 % КСП, труп крысы
6	Центральный продуктовый рынок, г. Нижнеудинск	26–27.09.2019 г.	25 давилкок Геро, визуально	Число попаданий – 0, обнаружены жилые норы крыс

Таблица 2

Серологический скрининг населения на зоонозы в пострадавших от паводка районах Иркутской области

Инфекция	Метод	Число исследований / % положительных результатов (титр реакции)	
		Июль 2019 г.	Сентябрь 2019 г.
Лептоспирозы	РМА	94 / <b>2,1</b> ± 1,5 (1:20)	114 / <b>2,6</b> ± 1,5 (1:20-100)
	ИФА, IgG	130 / <b>3,1</b> ± 1,5	41 / <b>0</b>
	ИФА, IgA	80 / <b>0</b>	н/и
Туляремия	РНГА, *МРА	130 / <b>13,1</b> ± 3,0 (1:20–80)	*106 / <b>4,7</b> ± 2,1 (1:20)
ГЛПС	ИФА, IgG	80 / <b>0</b>	99 / <b>3,0</b> ± 1,6
КВЭ		80 / <b>17,5</b> ± 4,2	99 / <b>9,1</b> ± 2,9
ИКБ		80 / <b>0</b>	99 / <b>7,1</b> ± 2,4
Иерсиниозы		130 / <b>10,8</b> ± 2,7	41 / <b>9,8</b> ± 4,6
Бруцеллез	ИФА, IgG	130 / <b>0</b>	105 / <b>1,9</b> ± 1,3
	Реакция Хеддельсона	105 / <b>0</b>	105 / <b>1,0</b> ± 1,0 (0,04+++; 0,02+++; 0,01+++)

Примечание: н/и – не исследовали; ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; КВЭ – клещевой вирусный энцефалит; ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз; РМА – реакция микроагглютинации и лизиса лептоспир; МРА – микрореакция агглютинации.

Таблица 3

Результаты исследования мелких млекопитающих на инфицированность возбудителями туляремии и лептоспирозов в пострадавших от паводка районах Иркутской области

Территория обследования	Время обследования	Всего исследовано / положительные пробы в %			
		туляремия			лептоспирозы
		АТ	АГ	ДНК	ДНК/РНК
Шумское муниципальное образование (МО)	2012–2014 гг.	53/ <b>11,3</b> ± 4,2	5*/ <b>60,0</b> ± 21,9	н/и	105/ <b>17,1</b> ± 3,7
	2019, июль	30/ <b>40,0</b> ± 8,9	17*/ <b>23,5</b> ± 10,3	17*/ <b>5,9</b> ± 5,4	30 / <b>3,3</b> ± 3,3
	2019, сентябрь	77/ <b>1,3</b> ± 0,9	19*/ <b>10,5</b> ± 2,3	19*/ <b>0</b>	77 / <b>6,5</b> ± 2,8
Нижнеудинский район (включая Шумское МО)	2012–2014 гг.	53/ <b>11,3</b> ± 4,2	5*/ <b>60,0</b> ± 6,4	н/и	105/ <b>17,1</b> ± 3,7
	2019, июль	58 / <b>31,0</b> ± 6,1	28*/ <b>32,1</b> ± 8,8	28*/ <b>17,9</b> ± 7,2	61 / <b>1,6</b> ± 1,6
	2019, сентябрь	144/ <b>1,4</b> ± 0,9	46*/ <b>15,2</b> ± 2,7	46*/ <b>0</b>	144 / <b>10,4</b> ± 5,9
Тулунский район	2019, сентябрь	17/ <b>5,9</b> ± 5,7	6*/ <b>16,7</b> ± 9,0	6*/ <b>0</b>	17 / <b>17,6</b> ± 9,2
Тайшетский район		3*/ <b>33,3</b> ± 12,2	15/ <b>0</b>	3*/ <b>0</b>	15 / <b>40,0</b> ± 12,6

Примечание: \* – объединенные пробы, н/и – не исследовали, АТ – антитела, АГ – антиген.

резерватов с высокой численностью кровососущих комаров. Однако в сентябре 2019 г., несмотря на увеличение численности носителей (с  $8,8 \pm 1,1$  до  $15,4 \pm 1,1$  % попаданий,  $p < 0,01$ ), их инфицированность возбудителем туляремии резко снизилась по сравнению с июлем ( $p < 0,01$ ). Также в сентябре значительно изменилось соотношение видов ММ, которое приблизилось к наблюдавшемуся в данной местности в 2012–2014 гг. Во время обследования окрестностей пос. Шумский ММ на окраине поселка не обнаружены. В окрестностях поселка, как и ранее, животные были сосредоточены в стациях переживания (возвышенности, лесополосы). Однако в отловах стала преобладать полевка-экономка ( $45,4 \pm 5,7$  %, в 2012 г. –  $49,4 \pm 5,4$  %), а доля восточноазиатских мышей снизилась в 2,5 раза – до  $31,2 \pm 5,3$  % ( $p < 0,01$ ).

В сентябре 2019 г. в жилом секторе Нижнеудинска было отловлено семь домовых мышей и одна серая крыса. В природных стациях на выездах из Нижнеудинска в отловах преобладали полевка-экономка ( $33,9 \pm 6,2$  %) и полевая мышь ( $22,0 \pm 5,4$  %).

При обследовании Тайшетского района в пойменном участке правого берега р. Бирюсы преобладали

бурузубки и красные полевки (по  $46,7 \pm 12,9$  %). Их инфицированность лептоспирами оказалась неожиданно высокой, что согласуется с результатами серологического скрининга СХЖ.

При обследовании окрестностей г. Тулуна в лесо-кустарниковом биотопе на левом берегу р. Ия ММ не были обнаружены. Это место полностью уходило под воду и в первую, и во вторую волну паводка. Окрестности д. Булюшкина также были сильно подтоплены в первую волну паводка, но вторая волна их практически не затронула, здесь выявлена высокая численность ММ ( $14,0 \pm 3,5$  % попаданий), преимущественно бурузубок ( $64,3 \pm 12,8$  % отлова), и их высокая инфицированность возбудителями туляремии и лептоспирозов (табл. 4).

Инфицированность ММ вирусами ЛЗН и КВЭ не выявлена.

В материале из Тулунского и Нижнеудинского районов обнаружена РНК хантавируса *Seewis*, что согласуется с находками антител у людей и представляет большой научный интерес. Из шести положительных в ПЦР проб селезенок возбудитель туляремии не изолирован. В  $52,2 \pm 6,0$  % проб ки-

сечников ММ обнаружена ДНК возбудителя псевдотуберкулеза и кишечных иерсиний. Кроме того, в Нижнеудинском районе выделено три культуры *Yersinia pseudotuberculosis* и пять патогенных *Y. enterocolitica* 0:3 серовара.

Серологический скрининг животных обнаружил высокий процент КРС, положительно реагирующего с лептоспирами серогрупп *Tarassovi* и *Hebdomadis* (табл. 4), в Тулунском районе у неприкормленного скота дополнительно с *Bataviae* и *Grippotyphosa*, а в Нижнеудинском – *Canicola*, при отсутствии больных животных, что может указывать на наличие скрытого эпизоотического процесса. У МРС прослеживается аналогичная с КРС ситуация; лошади, кроме всего перечисленного, могут инфицироваться лептоспирами серогрупп *Autumnalis* ( $40,9 \pm 10,5$  %, титры 1:20–1:100), *Javanica* ( $36,4 \pm 10,3$  %, титр 1:20) и *Bataviae* ( $27,3 \pm 9,5$  %, титр 1:20).

**Выводы.** Подводя итоги эпизоотологическому обследованию, кратко их можно представить следующим образом. После первой волны паводка в июле 2019 г. на пострадавших территориях наблюдались низкая заселенность грызунами (мышьями) социально значимых объектов и депрессия численности ММ в природных стациях при их высокой инфицированности возбудителем туляремии и низкой – лептоспирами. В сентябре 2019 г. отмечена высокая заселенность крысами отдельных продовольственных объектов в городах Тулун, Тайшет и Нижнеудинск, восстановление численности ММ в природных стациях со снижением их инфицированности возбудителем туляремии и увеличением – лептоспирами. Выявлен природный очаг туляремии в окрестностях пос. Шумский Нижнеудинского района. Установлено наличие сельскохозяйственных и природных очагов лептоспирозов в Тулунском и Тайшетском районах.

Санитарно-эпидемиологическая ситуация на пострадавших территориях оставалась стабильной, уровни инфекционной заболеваемости находились в пределах среднесезонных значений. Групповой и вспышечной заболеваемости не зарегистрировано [20].

Прогноз по природно-очаговым инфекциям и зоонозам на ближайшие годы для Нижнеудинского района относительно благоприятный. Осложнить эпидемиологическую обстановку может массовое размножение ММ, однако предпосылок к этому не наблюдается. Необходим усиленный мониторинг впервые установленного природного очага туляремии в окрестностях пос. Шумский. Недостаточно ясная ситуация складывается в Тулунском и Тайшетском районах в связи с выявлением ранее незарегистрированных очагов лептоспироза. Требуют дальнейшего изучения факты обнаружения антигена и антител к хантавирусам.

Основные профилактические мероприятия, которые необходимо провести по результатам обследования: санация очагов лептоспироза сельскохозяйственных животных, контроль за социально значимыми объектами с выявленными нарушениями, дальнейший эпизоотолого-эпидемиологический мониторинг. Значительная инфицированность ММ патогенными иерсиниями требует усиления профилактических мер, направленных на исключение контакта животных с продуктами питания и питьевой водой населения: локальные дератизационные мероприятия в местах обнаружения ММ, контроль заселенности грызунами социально значимых объектов (в первую очередь – связанных с продуктами питания), контроль мероприятий по обеспечению грызунонепроницаемости продовольственных объектов, строгое соблюдение условий и сроков хранения пищевых продуктов, контроль водозаборов, контроль качества питьевой воды.

Таблица 4

Результаты серологического скрининга КРС на лептоспирозы в пострадавших от паводка районах Иркутской области, %

Серогруппа	Тайшетский район, <i>n</i> = 99	Тулунский район, <i>n</i> = 30	Нижнеудинский район		Титр реакции
			июль, <i>n</i> = 50	сентябрь, <i>n</i> = 16	
<i>Grippotyphosa</i> *	$11,2 \pm 3,2$	$40,0 \pm 8,9$	$4,0 \pm 2,8$	$25,0 \pm 10,8$	1: 20–1: 100
<i>Sejroe</i> *	$17,2 \pm 4,0$	0	0	0	1: 20–1: 100
<i>Tarassovi</i> *	$52,5 \pm 5,0$	$63,4 \pm 8,8$	$20,0 \pm 5,6$	$50,0 \pm 12,5$	1: 20–1: 100
<i>Pomona</i> *	$11,2 \pm 3,2$	0	0	$68,8 \pm 11,6$	1: 20–1: 100
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	$1,0 \pm 1,0$	0	$4,0 \pm 2,8$	$12,5 \pm 8,3$	1: 20
<i>Hebdomadis</i>	$17,2 \pm 4,0$	$10,0 \pm 5,5$	$6,0 \pm 3,4$	$18,8 \pm 9,8$	1: 20–1: 100
<i>Javanica</i>	0	0	0	0	–
<i>Bataviae</i>	$12,1 \pm 3,3$	$23,4 \pm 7,7$	$4,0 \pm 2,8$	$12,5 \pm 8,3$	1: 20
<i>Canicola</i>	$1,0 \pm 1,0$	0	$14,0 \pm 4,9$	$31,3 \pm 11,6$	1: 20–1: 200
<i>Autumnalis</i>	$5,1 \pm 2,2$	$3,4 \pm 3,3$	0	$25,0 \pm 10,8$	1: 20
<i>Australis</i>	$1,0 \pm 1,0$	$3,4 \pm 3,3$	0	$6,25 \pm 1,2$	1: 20
<i>Bcezo</i> %	$71,2 \pm 4,5$	$76,7 \pm 7,7$	$36,0 \pm 6,8$	$81,3 \pm 9,8$	1: 20–1: 200

Примечание: \* – входят в состав вакцин.

Таким образом, можно сказать, что паводковая волна затушила эпизоотический процесс в природных очагах, вызвав депрессию численности носителей. На пострадавших от паводка территориях Иркутской области продолжается восстановление биоценозов, миграция и расселение ММ в освободившихся природных нишах, выявлены новые природные очаги туляремии и

лептоспирозов, что обуславливает сохранение рисков распространения природно-очаговых инфекций.

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

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

### Список литературы

1. Воробьев Ю.Л., Акимов В.А., Соколов Ю.И. Катастрофические наводнения начала XXI века: уроки и выводы. – М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2003. – 352 с.
2. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения при ликвидации последствий наводнения на Дальнем Востоке / под ред. Г.Г. Онищенко, С.В. Балахонова. – Новосибирск: Наука-Центр, 2014. – 648 с.
3. Эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекционным болезням на территориях Сибири и Дальнего востока, пострадавших от стихийных бедствий в 2013–2014 гг. / А.К. Носков, С.В. Балахонов, Л.М. Михайлов, В.А. Вишняков, Е.С. Куликалова, А.В. Мазепа, Н.В. Бренева, Е.А. Сидорова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2016. – № 30. – С. 6–10.
4. Кузнецова З. Паводок в Иркутской области. Хроника событий [Электронный ресурс] // Новости Иркутска и Приангарья. Иркутский портал. – 2019. – URL: <https://ircity.ru/articles/38418/> (дата обращения: 25.11.2020).
5. Сводка ЧС ГУ МЧС России по Иркутской области на 6-00 28.06.2019 г. [Электронный ресурс] // Оперативная информация ГУ МЧС России по Иркутской области. – 2019. – URL: <https://38.mchs.gov.ru/deyatelnost/press-centr/operativnaya-informatsiya/svodka-chs-i-proisshествiy/> (дата обращения: 25.11.2020).
6. Новости Иркутска: экономика, спорт, медицина, культура [Электронный ресурс] // Твой Иркутск. – 2019. – URL: <http://www.irk.ru/news/> (дата обращения: 25.11.2020).
7. Паводок в Иркутской области [Электронный ресурс] // ТАСС. – 2019. – URL: <https://tass.ru/pavodok-v-irkutskoy-oblasti/> (дата обращения: 25.11.2020).
8. Никитин А.Я., Носков А.К., Балахонов С.В. Тактика организации и проведения эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга в целях обеспечения биобезопасности массовых мероприятий и в условиях чрезвычайных ситуаций // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № S3. – 64 с.
9. Громов И.М., Ербаева М.А. Млекопитающие фауны России и сопредельных территорий. Зайцеобразные и грызуны. – СПб.: ЗИН РАН. – 1995. – 540 с.
10. Павлинов И.Я., Россолимо О.Л. Систематика млекопитающих СССР: исследования по фауне Советского Союза / под ред. В.Е. Соколова. – 1987. – 285 с.
11. Short Report: Phylogenetically Distinct Hantaviruses in the Masked Shrew (*Sorex cinereus*) and Dusky Shrew (*Sorex monticolus*) in the United States / S. Arai, S.N. Bennett, L. Sumibcay, J.A. Cook, J.W. Song, A. Hope // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Vol. 78, № 2. – P. 348–351. DOI: 10.4269/ajtmh.2008.78.348
12. Hall T.A. Bio Edit: auser-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT // Nucleic. Acids. Symp. – 1999. – № 41. – P. 95–98.
13. Закс Л. Статистическое оценивание / под ред. Ю.П. Адлера, В. Горского. – М.: Статистика. – 1976. – 598 с.
14. Актуальные вопросы эпиднадзора за лептоспирозами в Иркутской области / Е.Ю. Киселева, Н.В. Бренева, М.Б. Шаракишанов, А.К. Носков, С.А. Борисов, М.В. Чеснокова, Т.П. Баландина, Л.П. Нурсаянова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т. 77, № 4. – С. 51–56.
15. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / под ред. А.Л. Гинцбурга, В.Н. Злобина. – М.: Наука. – 2013. – 465 с.
16. Бруцеллез сельскохозяйственных животных на территории иркутской области / А.М. Аблов, Е.В. Анганова, А.С. Батомункуев, И.В. Мельцов // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 81–84.
17. Эпизоотическая ситуация в РФ [Электронный ресурс] // Официальный сайт Россельхознадзора. – URL: <http://www.fsvps.ru/fsvps/iac/rf/reports.html/> (дата обращения: 25.11.2020).
18. Актуальные проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, А.Д. Бернштейн, Т.К. Дзагурова, В.Г. Морозов, Р.А. Слонова, Л.И. Иванов, Д.В. Транквилевский, Д. Крюгер // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 1. – С. 51–58.
19. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Р.А. Слонова, Е.А. Ткаченко, В.А. Иванис, Г.Г. Компанец, Т.К. Дзагурова. – Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2006. – 246 с.
20. О контроле за эпидемиологической ситуацией в Иркутской области в связи с паводками [Электронный ресурс] // Сайт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2019. – URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/> (дата обращения: 25.11.2020).

*Выявление и прогнозирование рисков распространения природно-очаговых инфекций на пострадавших от паводка территориях Иркутской области / Н.В. Бренева, С.В. Балахонов, А.Я. Никитин, И.В. Мельцов, М.Б. Шаракишанов, В.В. Кузьменков, Е.А. Сидорова, А.В. Севостьянова, Е.С. Куликалова, А.В. Мазепа, В.Т. Климов, М.В. Чеснокова, Н.В. Устинова, А.Ф. Тимошенко, С.А. Борисов, Е.А. Басов, Н.Л. Баранникова, М.И. Толмачева, С.Е. Рябцовская, Е.И. Андаев // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 94–104. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.09*

## Research article

**DETECTING AND PREDICTING RISKS RELAYED TO SPREAD OF NATURAL FOCI INFECTIONS ON FLOOD-AFFECTED TERRITORIES IN IRKUTSK REGION****N.V. Breneva<sup>1</sup>, S.V. Balakhonov<sup>1</sup>, A.Ya. Nikitin<sup>1</sup>, I.V. Meltsov<sup>2</sup>, M.B. Sharakshanov<sup>1</sup>, V.V. Kuzmenkov<sup>1</sup>, E.A. Sidorova<sup>1</sup>, A.V. Sevostyanova<sup>1</sup>, E.S. Kulikalova<sup>1</sup>, A.V. Mazepa<sup>1</sup>, V.T. Klimov<sup>1</sup>, M.V. Chesnokova<sup>1</sup>, N.V. Ustinova<sup>3</sup>, A.F. Timoshenko<sup>3</sup>, S.A. Borisov<sup>1</sup>, E.A. Basov<sup>1</sup>, N.L. Barannikova<sup>1</sup>, M.I. Tolmachyova<sup>1</sup>, S.E. Ryabtsovskaya<sup>1</sup>, E.I. Andaev<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded by the Labour Red Banner, 78 Trilissera Str., Irkutsk, 664047, Russian Federation<sup>2</sup>Irkutsk State Agrarian University named after A.A. Ezhevsky, 1/1, Molodezhny settlement, Irkutsk district, Irkutsk region, 664038, Russian Federation<sup>3</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in Irkutsk Region, 51 Trilissera Str., Irkutsk, 664047, Russian Federation

*In summer 2019 in western Irkutsk region abundant and long rainfall caused a catastrophic flood that became a federal emergency.*

*It resulted in a threat that natural infection foci would be activated in that emergency zone; given that, the Irkutsk Anti-plague Institute, together with Rospotrebnadzor territorial offices and regional veterinary authorities, conducted an epizootologic-epidemiologic study on affected territories in order to detect and predict possible epidemiologic risks.*

*Totally, the study covered 30 socially significant objects and natural biotopes in three municipal districts in the region. We tested blood serum of people (244 samples), farm and home animals (253), and organs taken from caught small mammals aiming at determining natural foci infections in them with bacteriologic, serologic, and PCR procedures; overall, 4,370 examinations were performed.*

*Share of immune people amounted to 13.1 % regarding tularemia; 17.5 %, tick-borne encephalitis; yersiniosis, 10.8 %; leptospirosis, 3.1 %; tick-borne borreliosis, 7.1 %. Antibodies to pathogenic leptospira were detected in 36.0–81.3 % farm animals and it can indicate there is a latent epizootic process. In July 2019 there was low population of synanthropic rodents in socially significant objects on affected territories and small mammals population also decreased in natural foci with high contagion rate for tularemia agent (down to 17.9 %). In September 2019 rats were detected to inhabit food-related objects and small mammals migrated actively in natural stations, contagion rate with tularemia agent going down among them whereas there was a growth in contagion rate with leptospira (up to 40.0%). We also revealed new natural tularemia and leptospirosis foci.*

*Activity in natural infections foci didn't exceed long-term average level just after the flood; still, there are persisting risks on affected territories in Irkutsk region that an epidemiologic situation might get worse there. The paper contains recommendations on further epizootologic-epidemiologic monitoring and organizing prevention activities such as control over sanitary situation at socially significant objects, local deratization, and sanitation in natural foci of animal leptospirosis.*

**Key words:** emergency, flood, epidemiologic risks, natural foci infections, zoonosis, leptospirosis, tularemia, Irkutsk region.

© Breneva N.V., Balakhonov S.V., Nikitin A.Ya., Meltsov I.V., Sharakshanov M.B., Kuzmenkov V.V., Sidorova E.A., Sevostyanova A.V., Kulikalova E.S., Mazepa A.V., Klimov V.T., Chesnokova M.V., Ustinova N.V., Timoshenko A.F., Borisov S.A., Basov E.A., Barannikova N.L., Tolmachyova M.I., Ryabtsovskaya S.E., Andaev E.I., 2021

**Natalia V. Breneva** – Candidate of Medical Science, Leading researcher at the Epidemiology Department (e-mail: nbrenea@list.ru; tel.: +7 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-7536>).

**Sergey V. Balakhonov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; tel.: +7 (395) 222-01-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>).

**Aleksey Ya. Nikitin** – Doctor of Biological Sciences, Leading researcher at the Zoological and Parasitological Department (e-mail: nikitin\_irk@mail.ru; tel.: +7 (395) 222-01-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3918-7832>).

**Ivan V. Meltsov** – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor (e-mail: ivanmeltsov@mail.ru; tel.: +7 (395) 222-73-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8566-7004>).

**Munko B. Sharakshanov** – Epidemiologist at the Department for Sanitary Territorial Protection and Emergency Monitoring (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; tel.: +7 (904) 146-30-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1114-1795>).

**Vladimir V. Kuzmenkov** – Master of Biology, Laboratory researcher at the Zoological and Parasitological Department (e-mail: Barada.93@mail.ru; tel.: +7 (964) 267-66-08; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3394-5038>).

**Elena A. Sidorova** – Virologist at the Natural Foci Viral Infections Laboratory (e-mail: sidorovavirusolog@yandex.ru; tel.: +7 (395) 222-01-39 (ext. 229); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0279-5831>).



**Anna V. Sevostyanova** – Virologist at the Natural Foci Viral Infections Laboratory (e-mail: annasevost@mail.ru; tel.: +7 (395) 222-01-39 (ext. 229); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3977-8472>).

**Elena S. Kulikalova** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Epidemiology Department (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; tel.: +7 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-5125>).

**Andrej V. Mazepa** – Candidate of Medical Sciences, Leading researcher at the Epidemiology Department (e-mail: amazepa@list.ru; tel.: +7 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0843-4757>).

**Valery T. Klimov** – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher at the Epidemiology Department (e-mail: 41klimov@mail.ru; tel.: +7 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0036-0017>).

**Margarita V. Chesnokova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Scientific and Methodical Support (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; tel.: +7 (395) 222-01-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5489-9363>).

**Natal'ya V. Ustinova** – Deputy to Chief Physician (e-mail: Ustinova@sesoirk.Irkutsk.ru; tel.: +7 (395) 222-82-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8349-0508>).

**Alexander F. Timoshenko** – Zoologist (e-mail: ilim19@yandex.ru; tel.: +7 (395) 222-82-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1503-1857>).

**Sergey A. Borisov** – Laboratory researcher at the Zoological and Parasitological Department (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; tel.: +7 (395) 222-01-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1781-0846>).

**Evgenii A. Basov** – Bacteriologist at the Quality Provision Department (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; tel.: +7 (395) 223-99-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-2880>).

**Natal'ya L. Barannikova** – Candidate of Medical Sciences, Bacteriologist at the Epidemiology Department (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; tel.: +7 (395) 222-01-38; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5471-2164>).

**Mary I. Tolmachyova** – Researcher at the Epidemiology Department (e-mail: maxa121@mail.ru; tel.: +7 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4734-0788>).

**Sof'ya E. Ryabtsovskaya** – Laboratory researcher at the Epidemiology Department (e-mail: inst.4ever.youu@yandex.ru; tel.: +7 (395) 222-01-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3588-8145>).

**Evgeni I. Andaev** – Deputy Director responsible for general issues and organizational and methodical tasks (e-mail: e.andaev@gmail.com; tel.: +7 (395) 222-00-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6612-479x>).

## References

1. Vorob'ev Yu.L., Akimov V.A., Sokolov Yu.I. Katastroficheskie navodneniya nachala XXI veka: uroki i vyvody [Catastrophic floods in early 21<sup>st</sup> century: lessons and conclusions]. Moscow, OOO «DEKS-PRESS» Publ., 2003, 352 p. (in Russian).
2. Obespechenie sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya pri likvidatsii posledstviy navodneniya na Dal'nem Vostoke [Providing sanitary-epidemiologic safety of population when eliminating consequences of the flood in the Far East]. In: G.G. Onishchenko, S.V. Balakhonova eds. Novosibirsk, Nauka-Tsentr Publ., 2014, 648 p. (in Russian).
3. Noskov A.K., Balakhonov S.V., Mikhailov L.M., Vishnyakov V.A., Kulikalova E.S., Mazepa A.V., Breneva N.V., Sidorova E.A. [et al.]. Epidemiologic situation on zoonotic infectious diseases on the territories of Siberia and far east suffered from natural disasters in 2013–2014. *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii*, 2016, no. 30, pp. 6–10 (in Russian).
4. Kuznetsova Z. Pavodok v Irkutskoi oblasti. Khronika sobytii [Flood in Irkutsk region: chronicle of events]. *Novosti Irkutsk i Priangar'ya. Irkutskii portal*, 2019. Available at: <https://ircity.ru/articles/38418/> (25.11.2020) (in Russian).
5. Svodka ChS GU MChS Rossii po Irkutskoi oblasti na 6-00 28.06.2019 g. [Report on emergencies by the Irkutsk Regional Office of EMERCOM of Russia of June 28, 2019, 6.00 a.m.]. *Operativnaya informatsiya GU MChS Rossii po Irkutskoi oblasti*, 2019. Available at: <https://38.mchs.gov.ru/deyatelnost/press-centr/operativnaya-informatsiya/svodka-chs-i-proisshestviy/> (25.11.2020) (in Russian).
6. Novosti Irkutsk: ekonomika, sport, meditsina, kul'tura [Irkutsk news: economy, sport, public healthcare, and culture]. *Tvoi Irkutsk*, 2019. Available at: <http://www.irk.ru/news/> (25.11.2020) (in Russian).
7. Pavodok v Irkutskoi oblasti [Flood in Irkutsk region]. TASS, 2019. Available at: <https://tass.ru/pavodok-v-irkutskoy-oblasti/> (25.11.2020) (in Russian).
8. Nikitin A.Ya., Noskov A.K., Balakhonov S.V. Taktika organizatsii i provedeniya epizootologo-epidemiologicheskogo monitoringa v tselyakh obespecheniya biobezopasnosti massovykh meropriyatiy i v usloviyakh chrezvychaynykh situatsii [Tactics of organizing and accomplishing epizootologic-epidemiologic monitoring aimed at providing biological safety during mass events and in case of emergency]. *Zhurnal infektologii*, 2015, vol. 7, no. S3, 64 p. (in Russian).
9. Gromov I.M., Erbaeva M.A. Mlekopitayushchie fauny Rossii i so-predel'nykh territorii. Zaitseobraznye i gryzuny [Mammals in Russia and adjoining territories. Lagomorphs and rodents]. Sankt-Peterburg, ZIN RAN Publ., 1995, 540 p. (in Russian).
10. Pavlinov I.Ya., Rossolimo O.L. Sistematika mlekopitayushchikh SSSR: issledovaniya po faune Sovetskogo Soyuza [Taxonomy of mammals in the USSR: studies on fauna in the Soviet Union]. In: V.E. Sokolova ed., 1987, 285 p. (in Russian).
11. Arai S., Bennett S.N., Sumibcay L., Cook J.A., Song J.W., Hope A. Short Report: Phylogenetically Distinct Hantaviruses in the Masked Shrew (*Sorex cinereus*) and Dusky Shrew (*Sorex monticolus*) in the United States. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2008, vol. 78, no. 2, pp. 348–351. DOI: 10.4269/ajtmh.2008.78.348
12. Hall T.A. Bio Edit: auser-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symp*, 1999, no. 41, pp. 95–98.

13. Zaks L. Statisticheskoe otsenivanie [Statistic estimation]. In: Yu.P. Adler, V. Gorskii eds. Moscow, Statistika Publ., 1976, 598 p. (in Russian).
14. Kiseleva E.Yu., Breneva N.V., Sharakshanov M.B., Noskov A.K., Borisov S.A., Chesnokova M.V., Balandina T.P., Nursayanova L.P. [et al.]. Actual problems of epidemiological surveillance for leptospirosis in Irkutsk region. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*, 2014, vol. 77, no. 4, pp. 51–56 (in Russian).
15. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Prirodnoochagovye infektsii, peredayushchiesya iksodovymi kleshchami [Natural foci infections borne by ticks]. In: A.L. Gintsburga, V.N. Zlobina eds. Moscow, Nauka Publ., 2013, 465 p. (in Russian).
16. Ablov A.M., Anganova E.V., Batomunkuev A.S., Trofimov I.G., Baryshnikov P.I., Meltsov I.V. Brucellosis farm animals in the Irkutsk region. *Vestnik APK Stavropol'ya*, 2015, vol. 20, no. 4, pp. 81–84 (in Russian).
17. Epizooticheskaya situatsiya v RF [Epizootic situation in the RF]. *Ofitsial'nyi sait Rossel'khoz nadzora*. Available at: <http://www.fsvps.ru/fsvps/iac/rf/reports.html/> (25.11.2020) (in Russian).
18. Tkachenko E.A., Bernshtein A.D., Dzagurova T.K., Morozov V.G., Slonova R.A., Ivanov L.I., Trankvilevskii D.V., Kryuger D. Actual problems of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2013, no. 1, pp. 51–58 (in Russian).
19. Slonova R.A., Tkachenko E.A., Ivanis V.A., Kompanets G.G., Dzagurova T.K. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom [Hemorrhagic fever with renal syndrome]. Vladivostok, OAO «Primpoligrafkombinat» Publ., 2006, 246 p. (in Russian).
20. O kontrole za epidemiologicheskoi situatsiei v Irkutskoi oblasti v svyazi s pavodkami [On control over epidemiologic situation in Irkutsk region due to flood]. *Sait Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka*, 2019. Available at: <https://www.rosпотреbnadzor.ru> (25.11.2020) (in Russian).

*Breneva N.V., Balakhonov S.V., Nikitin A.Ya., Meltsov I.V., Sharakshanov M.B., Kuzmenkov V.V., Sidorova E.A., Sevostyanova A.V., Kulikalova E.S., Mazepa A.V., Klimov V.T., Chesnokova M.V., Ustinova N.V., Timoshenko A.F., Borisov S.A., Barannikova N.L., Tolmachyova M.I., Ryabtsovskaya S.E., Andaev E.I. Detecting and predicting risks relayed to spread of natural foci infections on flood-affected territories in Irkutsk region. Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 94–104. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.09.eng*

Получена: 25.03.2021

Принята: 07.06.2021

Опубликована: 30.06.2021

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 613.6.027: 613.63: 613.65: 616-084

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.10

Читать  
онлайн



Научная статья

## ЭНДОТЕЛИН-1 КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА

**И.А. Умнягина, Т.В. Блинова, Л.А. Страхова,  
В.В. Трошин, Ю.В. Иванова, Е.И. Сорокина**

Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии, Россия, 603105,  
г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

*Выявлены особенности изменения уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у лиц молодого и среднего возраста, работающих в условиях воздействия производственного шума и промышленных сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей преимущественно фиброгенного действия, и установлена взаимосвязь уровня эндотелина-1 с уровнем артериального давления, массой тела и дислипидемией.*

*Под наблюдением находились работники одного из металлургических заводов Нижегородской области. Концентрацию эндотелина-1 в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа Endotelin (1–21) фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия). Обнаружены различия в содержании эндотелина-1 в сыворотке крови и частоте выявления его повышенного уровня в группах работников с различными условиями труда. Установлена прямая связь эндотелина-1 с показателями артериального давления, общего холестерина и индексом массы тела. У лиц, страдающих артериальной гипертензией, повышенный уровень эндотелина-1 может свидетельствовать об увеличении риска развития осложнений данного заболевания. Лицам с повышенным уровнем эндотелина-1 в сыворотке крови и нормальными показателями артериального давления, общего холестерина и индексом массы тела можно рекомендовать динамическое наблюдение за состоянием здоровья с акцентом на состояние сердечно-сосудистой системы, а эндотелин-1 рассматривать как возможный фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. При оценке повышенного содержания эндотелина-1 и возможности использования его в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого и среднего возраста, работающих во вредных условиях труда, необходим подход на индивидуальном уровне.*

**Ключевые слова:** вредные производственные факторы, эндотелин-1, артериальное давление, общий холестерин, масса тела, сердечно-сосудистая патология, фактор риска, биомаркер.

В последние годы внимание исследователей обращено на поиск биохимических маркеров, свидетельствующих о раннем развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого и среднего возраста.

Особенно это касается мужчин, у которых раньше, чем у женщин, появляются признаки атеросклеротических заболеваний. Факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии являются курение,

© Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Иванова Ю.В., Сорокина Е.И., 2021

**Умнягина Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, директор (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>).

**Блинова Татьяна Владимировна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела (e-mail: btvdn@yandex.ru; тел.: 8 (915) 944-38-75; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>).

**Страхова Лариса Анатольевна** – научный сотрудник клинического отдела (e-mail: strahova.laris2019@yandex.ru; тел.: 8 (910) 381-72-47; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>).

**Трошин Вячеслав Владимирович** – кандидат медицинских наук, заведующий клиническим отделом (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>).

**Иванова Юлия Валентиновна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник клинического отдела (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4379-022>).

**Сорокина Елена Ивановна** – заведующий консультативной поликлиникой (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7824-9007>).

избыточная масса тела, недостаточная физическая активность, артериальное давление, семейная предрасположенность [1]. Немаловажную роль играет влияние вредных факторов производственной среды [2, 3]. К настоящему времени известны биохимические показатели, анализ изменений которых в сопоставлении с функциональными и клиническими параметрами дает представление о развитии атеросклеротического процесса с последующим возникновением сердечно-сосудистой патологии [4]. Определение таких показателей, как общий холестерин и глюкоза, является обязательным при проведении периодических медицинских осмотров (согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 г. № 302н). Изменения данных биомаркеров в комплексе с показателями ЭКГ, индексом массы тела (ИМТ), артериальным давлением (АД) отражают лишь одну сторону патогенеза сердечно-сосудистой патологии, а именно – возможного участия в патогенезе метаболических нарушений, играющих важную роль в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии<sup>1</sup>. Однако патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии более сложны, и выявление их на начальных этапах, особенно у лиц молодого возраста, у которых процессы адаптации к факторам окружающей среды достаточно высоки, является актуальной задачей [5]. Одним из таких маркеров является эндотелин-1 (ЭТ-1) – маркер эндотелиальной дисфункции, которая проявляется изменением тонуса сосудов, повреждением сосудистой стенки, приводя к ее утолщению и вазоконстрикции, что играет определенную роль в патогенезе атеросклероза и развитии артериальной гипертензии (АГ) [6, 7]. Установлено, что важным патогенетическим звеном в возникновении АГ является повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), которое, в свою очередь, тесно связано с состоянием сосудистого эндотелия, в частности, с избыточным образованием ЭТ-1 [8]. Согласно наблюдениям ряда авторов, у молодых людей с предрасположенностью к АГ ОПСС часто остается на патологически высоком уровне. Исследования показали, что 25 % населения США в возрасте 20 лет и старше страдают предгипертонией: систолическое артериальное давление (САД) – 120–139 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) – 80–89 мм рт. ст. Вероятность развития эссенциальной гипертензии у лиц молодого возраста с таким давлением в 11 раз выше, чем при оптимальном артериальном давлении (САД менее 120 мм рт. ст. и ДАД менее 80 мм рт. ст.) [9]. Если связь ЭТ-1 с АГ подтверждается многими исследователями, то взаимоотношения между ЭТ-1, дислипидемией, избыточной массой тела

требуют дальнейших наблюдений, что даст возможность рассматривать ЭТ-1 в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии [10–12].

Работающие на металлургических и металлообрабатывающих производствах подвергаются воздействию комплекса вредных факторов производственной среды [13, 14]. Как правило, это люди молодого и среднего возраста, начинающие свою деятельность на предприятии с 23–25 лет, и мониторинг состояния их здоровья, своевременное проведение профилактических мероприятий с целью предотвращения развития профессиональной и производственно обусловленной патологии являются крайне важными для продления их трудовой деятельности и увеличения продолжительности жизни [15]. Вопросы, касающиеся исследования эндотелиальной дисфункции у лиц молодого и среднего возраста, и её связь с АГ, дислипидемией, избыточной массой тела у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов изучены недостаточно и требуют самого пристального внимания исследователей и врачей.

**Цель исследования** – выявить особенности изменения уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у лиц молодого и среднего возраста, работающих в условиях воздействия производственного шума и промышленных сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей преимущественно фиброгенного действия, и установить взаимосвязь уровня эндотелина-1 с уровнем артериального давления, массой тела и дислипидемией.

**Материалы и методы.** Обследовано 87 работников одного из металлургических заводов Нижегородской области – мужчины в возрасте от 25 до 51 года. Стаж работы на данном производстве колебался в пределах от 5 до 15 лет. Работники проходили углубленный периодический медицинский осмотр в консультативной поликлинике ФБУН ННИИГП Роспотребнадзора. Обследованные лица работали в производстве металлических труб большого диаметра. В зависимости от вида и характера вредных производственных факторов обследуемые были разделены на две группы: 1-я группа (32 человека в возрасте  $38,6 \pm 8,3$  г.) подвергалась воздействию производственного шума (машинисты крана, настройщики трубоэлектросварочного стана, сортировщики-сдатчики металла, слесари-ремонтники, операторы поста управления); 2-я группа (55 человек в возрасте  $39,1 \pm 9,5$  г.) подвергалась воздействию сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (электросварщики труб, стропальщики, резчики металла, фрезеровщики, вальцовщики).

Оценка труда проводилась в соответствии с ФЗ № 426 от 28.12.2013 г. «О специальной оценке условий труда»<sup>2</sup>. Согласно данной оценке уровень про-

<sup>1</sup> Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Д.М. Аронов, Г.Г. Арабидзе, Н.М. Ахмеджанов, С.С. Бажан, Т.В. Балахонова, О.Л. Барбар [и др.]. – М., 2017. – 18 с.

<sup>2</sup> О специальной оценке условий труда: Федеральный закон от 28.12.2013 № 426-ФЗ [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_156555/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/) (дата обращения: 03.06.2019).

изводственного шума на рабочих местах был выше предельно допустимого (более 80 дБА, достигая на некоторых участках производства 83–85 дБА). Содержание аэрозоля в воздухе рабочей зоны по материалам специальной оценки постоянно превышало предельно допустимые концентрации и находилось в пределах, соответствующих классу условий труда 3.1. («вредный» первой степени).

Группу сравнения (3-я группа) составили мужчины (31 человек в возрасте  $43,3 \pm 9,6$  г.), которые в своей деятельности не подвергались воздействию вредных производственных факторов – работники рекламного агентства, менеджеры, занимающиеся размещением наружной рекламы в городе и области. Все группы сопоставимы по возрасту, полу и стажу работы ( $p > 0,05$ ).

В исследование не включались лица с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, сахарным диабетом (СД 2), обострениями хронических заболеваний. Участники дали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266<sup>3</sup>.

Концентрацию ЭТ-1 в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа Endotelin (1–21) фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия). Диапазон референсных значений ЭТ-1 в сыворотке крови здоровых доноров составил 1–3,5 пг/мл. Концентрацию холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП-ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли с помощью наборов реагентов Thermo Fisher Scientific Oy (Финляндия) и анализатора биохимического Konelab 20 фирмы Thermo Fisher Scientific Oy (Финляндия). Анализ уровней ХС, ЛПВП-ХС, ЛПНП-ХС, и ТГ у обследуемых проводился с учетом степени риска разви-

тия сердечно-сосудистой патологии в соответствии с рекомендациями экспертов Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов / Европейского общества по лечению артериальной гипертензии (2018) [16]. Классификация избыточной массы тела и ожирения по ИМТ проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997). Уровни АД оценивались согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии»: оптимальное – систолическое АД < 120 мм рт. ст. и диастолическое АД < 80 мм рт. ст.; нормальное и высокое нормальное – 120–139 мм рт. ст. и 80–89 мм рт. ст.; АГ – 140 мм рт. ст. и более и 90 мм рт. ст. и более [17].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.1. Используя критерий Шапиро – Уилка, проведен анализ нормальности распределения признаков и анализ равенства дисперсий. По их результатам все дальнейшие процедуры статистического анализа проводились с применением непараметрических методов обработки. Данные представлены как  $Med \pm IQR$  (25–75 %). Для множественного сравнения исследуемых групп был использован критерий Краскела – Уоллиса. Для более точного описания различий применялся критерий  $U$  Манна – Уитни, позволяющий оценить разницу показателей при сравнении групп попарно, с использованием поправки Бонферрони при оценке значения  $p$ . Проводилась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе критерия  $\chi^2$  Пирсона [18]. Критический уровень значимости результатов исследования принимался при  $p < 0,05$ . Значения  $p$  от 0,05 и до 0,1 включительно расценивались как тенденция.

**Результаты и их обсуждение.** Данные о содержании ЭТ-1 в сыворотке крови и частота обнаружения его различных концентраций в группах обследуемых представлены в табл. 1.

При сравнении содержания ЭТ-1 в группах работающих были получены достоверные различия между группами ( $p = 0,013$ ,  $H = 8,58$ , критерий Краскела – Уоллиса). Попарный анализ показал

Таблица 1

Содержание ЭТ-1 ( $Med \pm IQR$  (25–75 %)) и частота выявления его различных концентраций (%) у работающих

Показатель	1-я группа, $n = 32$	2-я группа, $n = 55$	3-я группа, $n = 31$
Концентрация ЭТ-1, пг/мл	3,00 (2,36–7,20)	3,21 (2,57–6,78)	1,50 (1,04–1,80)
$p$	$p_{1-2} = 0,831$ ; $p_{1-3} = 0,003$ ; $p_{2-3} = 0,0008$		
Диапазоны концентраций ЭТ-1, пг/мл:	Частота выявления разной концентрации ЭТ-1 (%)		
3,50 и менее	64,2	69,0	88,0
3,51–12,0	21,6	19,0	12,0
более 12,0	14,2	12,0	0

Примечание:  $p$  – достоверность различий в концентрациях ЭТ-1 между группами работающих (критерий  $U$  Манна – Уитни).

<sup>3</sup> Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 (Зарегистрировано в Минюсте РФ 20.06.2003 № 4808) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_43346/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_43346/) (дата обращения: 03.03.2020).

статистически значимые различия в содержании ЭТ-1 в сыворотке крови работников, подвергающихся воздействию производственного шума (группа 1) и работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей (группа 2), относительно работающих в условиях без вредного фактора (группа 3) ( $p_{1-3} = 0,003$ ,  $Z = 2,9$ ;  $p_{2-3} = 0,0008$ ,  $Z = 2,6$ ; критерий  $U$  Манна – Уитни). Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови у лиц 3-й группы было в два раза ниже относительно его уровня в первых двух группах. Не было выявлено различий в концентрациях ЭТ-1 в сыворотке крови работающих между группами 1 и 2 ( $p_{1-2} = 0,831$ ,  $Z = -0,2$ ; критерий  $U$  Манна – Уитни). Анализ частоты различных уровней ЭТ-1 показал, что повышенное содержание ЭТ-1 в сыворотке крови (более 3,5 пг/мл) наблюдалось более чем у 30,0 % обследуемых лиц 1-й и 2-й групп и только у 12,0 % в 3-й группе. При этом высокий уровень ЭТ-1 (более 12 пг/мл) у работающих 3-й группы не выявлялся, в то время как у обследуемых 1-й и 2-й групп определялся у 14,2 и 12,0 % обследованных лиц.

Выявлено, что во всех группах обследованных преобладало нормальное и высокое нормальное АД, АГ констатировалась у одной трети обследуемых ( $\chi^2 = 12,42$ ,  $p = 0,015$ ). Различия были выявлены в частоте обнаружения оптимального давления. С наибольшей частотой оптимальное АД определялось у лиц 2-й группы (14,5 %), с наименьшей – в 1-й (3,2 %). Данные представлены в табл. 2.

Результаты исследования взаимосвязи концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови и величины АД в группах обследованных представлены табл. 3.

При сравнении содержания ЭТ-1 в группах работающих, распределённых по величине АД, не было получено статистически значимых различий ме-

жду группами ( $p = 0,19$ ,  $H = 3,29$ , критерий Краскела – Уоллиса). Попарный анализ показал, что при уровне АД 140/90 мм рт. ст. и более наблюдалась тенденция (с учетом поправки Бонферрони при оценке значения  $p$ ) к повышению концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови. У лиц с оптимальным АД концентрация ЭТ-1 в сыворотке крови была наименьшей и отличалась от уровня ЭТ-1 при более высоких значениях АД ( $p_{1-2} = 0,054$ ,  $Z = -0,14$ ;  $p_{1-3} = 0,021$ ,  $Z = -0,10$ , критерий  $U$  Манна – Уитни).

Выявлены различия в частоте обнаружения повышенного уровня ЭТ-1 в сыворотке крови обследованных разных групп в зависимости от величины АД. Так, у лиц, имеющих оптимальное АД, во всех трех группах не наблюдалось повышенного уровня ЭТ-1 (более 3,5 пг/мл). Обращают на себя внимание лица с нормальным и высоким нормальным уровнем АД: у 40,9 % обследованных 1-й группы и у 27,6 % 2-й уровень ЭТ-1 превышал референсные границы, в то время как в группе сравнения превышение величины ЭТ-1 наблюдалось только у 11,8 %. У обследованных 2-й группы, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, доля лиц с повышенным уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови увеличивалась с ростом уровня АД в два раза – от 27,6 до 58,8 %, у работающих в условиях воздействия только производственного шума концентрация ЭТ-1 в сыворотке возросла на 12,4 %. Аналогичная тенденция была выявлена в группе сравнения, однако увеличение частоты повышенного уровня ЭТ-1 с ростом АД было незначительным – на 4,9 %. Следует обратить внимание, что почти у половины лиц первых двух групп с АГ уровень ЭТ-1 находился в пределах нормальных значений. В группе сравнения доля лиц с нормальным уровнем ЭТ-1 при АГ была наибольшей, составляя 83,3 %.

Таблица 2

Частота выявления уровней АД у работающих, %

Показатель	1-я группа, $n = 32$	2-я группа, $n = 55$	3-я группа, $n = 31$	Критерий $\chi^2$	$p$
Уровни АД, мм рт. ст.	Частота обнаружения АД (%)				
менее 120 / 80	3,2	14,5	6,5	8,367	0,012
120–139 / 80–89	68,7	54,6	54,8	2,201	0,205
140 / 90 и более	28,1	30,9	38,7	1,853	0,173

Таблица 3

Содержание ЭТ-1 ( $Med \pm IQR$  (25–75 %)) и частота выявления его различных концентраций (%) в зависимости от величины АД у работающих

Показатель	АД, мм рт. ст.					
	менее 120 / 80, $n = 11$		120–139 / 80–89, $n = 69$		140 / 90 и выше, $n = 38$	
Концентрация ЭТ-1, пг/мл	2,88 (2,18–3,6)		3,24 (2,64–6,6)		4,8 (3,02–15,21)	
$p$	$p_{1-2} = 0,054; p_{1-3} = 0,021; p_{2-3} = 0,093$					
Группа	Частота обнаружения ЭТ-1 разной концентрации, %					
	более 3,5 пг/мл	3,5 пг/мл и менее	более 3,5 пг/мл	3,5 пг/мл и менее	более 3,5 пг/мл	3,5 пг/мл и менее
1-я, $n = 32$	0	100,0	40,9	59,1	53,3	46,7
2-я, $n = 55$	0	100,0	27,6	72,4	58,8	41,2
3-я, $n = 31$	0	100,0	11,8	88,2	16,7	83,3

Примечание:  $p$  – достоверность различий в концентрациях ЭТ-1 в зависимости от АД (критерий  $U$  Манна – Уитни).

Таблица 4

Содержание ЭТ-1 ( $Med \pm IQR$  (25–75 %)) и частота выявления его различных концентраций (%) в зависимости от величины ХС у работающих

Показатель	ХС, ммоль/л			
	менее 5,2, $n = 58$		более 5,2, $n = 60$	
Концентрация ЭТ-1, пг/мл	2,72 (1,84–3,44)		3,12 (2,24–7,8)	
$p$	$p = 0,03$			
Группа	Частота обнаружения ЭТ-1 разной концентрации, %			
	более 3,5 пг/мл	3,5 пг/мл и менее	более 3,5 пг/мл	3,5 пг/мл и менее
1-я, $n = 32$	20,0	80,0	58,3	41,7
2-я, $n = 55$	31,8	68,2	27,2	72,8
3-я, $n = 31$	16,0	84,0	16,0	84,0

Примечание:  $p$  – достоверность различий по критерию Манна – Уитни в концентрациях ЭТ-1 в зависимости от концентрации ХС.

Таблица 5

Содержание ЭТ-1 ( $Med \pm IQR$  (25–75 %)) и частота выявления его различных концентраций (%) в зависимости от величины ИТМ у работающих

Показатель	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>			
	до 25,0, <i>n</i> = 40		25,0 и более, <i>n</i> = 78	
Концентрация ЭТ-1, пг/мл	2,64 (2,36–3,24)		3,24 (2,64–10,36)	
<i>p</i>	<i>p</i> = 0,03			
Группа	Частота обнаружения ЭТ-1 разной концентрации, %			
	более 3,5 пг/мл	3,5 пг/мл и менее	более 3,5 пг/мл	3,5 пг/мл и менее
1-я, <i>n</i> = 32	24,5	75,5	42,1	57,9
2-я, <i>n</i> = 55	14,2	85,8	54,1	45,9
3-я, <i>n</i> = 31	16,6	83,4	17,1	82,9

Примечание:  $p$  – достоверность различий по критерию Манна – Уитни в концентрациях ЭТ-1 в зависимости от величины ИТМ.

Как показали проведенные исследования, почти у половины обследованных лиц всех групп выявлена дислипидемия, различий в липидограмме между группами не было выявлено. У значительной части лиц (40,6–50 %) наблюдалось повышение уровня ХС и ЛПНП-ХС, почти у одной трети лиц отмечалось снижение ЛПВП-ХС, повышение уровня ТГ констатировалось у 13,7–18,7 % обследованных. Анализ взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови и содержанием ХС показал, что при уровне ХС более 5,2 ммоль/л концентрация ЭТ-1 была достоверно выше относительно его содержания при уровне ХС менее 5,2 ммоль/л ( $p = 0,03$ ). Результаты исследования взаимосвязи концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови и концентрации ХС в группах обследованных представлены табл. 4.

Анализ взаимоотношений величин ЭТ-1 и ХС в группах выявил некоторые тенденции к различиям между показателями. Так, у работников, подвергающихся постоянному воздействию шума, повышенный уровень ХС в сыворотке крови более чем у половины лиц сопровождался повышенным содержанием ЭТ-1 (у 58,3 %), в то время как при нормальном содержании ХС повышенный уровень ЭТ-1 констатировался только у 20 % обследованных. Величина ЭТ-1 у работающих этой группы была достоверно выше при ХС более 5,2 ммоль/л относительно ее значений при ХС менее 5,2 ммоль/л:

7,24 (2,88–12,6) против 2,64 (2,36–2,88) ( $p = 0,012$ ). В группе работающих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, и в группе работающих без вредных производственных факторов такой зависимости не было выявлено, а повышенное содержание ЭТ-1 в сыворотке крови при уровне ХС более 5,2 ммоль/л наблюдалось у меньшего числа лиц. Во всех группах не было выявлено зависимости в содержании ЭТ-1 от концентрации ТГ, ЛПВП-ХС и ЛПНП-ХС.

Проведенный анализ показал, что среди всех обследованных две трети имели избыточную массу тела и ожирение. При этом в группе работающих в условиях воздействия производственного шума констатировалось большее число лиц с ожирением относительно группы лиц, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, и группы лиц, работающих без вредных производственных факторов – 31,2 % против 14,0 и 12,9 % соответственно. Взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и ИМТ у работающих разных групп представлена в табл. 5.

Анализ взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови и ИМТ показал, что при ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и более концентрация ЭТ-1 была достоверно выше относительно его содержания у лиц с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,03$ ). Выявлена тенденция к повышению уровня ЭТ-1 почти у половины лиц с избыточной массой тела и ожирением, работающих в условиях

воздействия вредных факторов, и только у 17,1 % работающих без вредного фактора. При нормальном ИМТ повышенный уровень ЭТ-1 (более 3,5 пг/мл) был выявлен у незначительной части работающих во всех группах (24,5; 14,2; 16,6 %). Следует отметить, что у половины лиц 1-й и 2-й групп с избыточной массой тела и ожирением уровень ЭТ-1 не превышал границу референсных значений, в группе сравнения доля лиц с уровнем ЭТ-1 3,5 пг/мл и менее при избыточной массе тела и ожирении была наибольшей – 82,9 %.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у 50 % работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов выявлены изменения показателей АД, ХС, ИМТ. АГ обнаружена у 20 % работающих, у одной трети обследованных констатировалось высокое нормальное АД (согласно рекомендациям JNC7 данные лица могут быть отнесены к так называемым предгипертоникам) [19]. Оптимальное АД наблюдалось только у 10 % обследованных. Две трети работающих имели ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и более. У половины – выявлена гиперхолестеринемия.

Полученные результаты обнаружили более выраженную взаимосвязь уровня ЭТ-1 в сыворотке крови с величиной АД, ИМТ и содержанием ХС у работающих в условиях воздействия производственного шума. Так, оптимальное АД выявлялось в четыре раза реже, а нормальное и высокое нормальное АД – на 12 % чаще у лиц с повышенным уровнем ЭТ-1 в группе работающих в условиях воздействия производственного шума относительно работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. Более чем у половины работающих в условиях воздействия шума при уровне ХС более 5,2 ммоль/л наблюдался повышенный уровень ЭТ-1, в то время как у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей ЭТ-1 при данном уровне ХС превышал референсные значения только у 27,3 % обследованных. Следует отметить, что в группе работающих в условиях воздействия производственного шума констатировалось большее число лиц с ожирением относительно группы лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и работающих без вредного производственного фактора. Анализ взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови и ИМТ показал, что даже при нормальной массе тела в группе работающих

в условиях воздействия производственного шума повышенный уровень ЭТ-1 констатировался в два раза чаще относительно такового в группе работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей.

Следует обратить внимание на работающих, у которых уровень ЭТ-1 в сыворотке крови был повышен при нормальных уровнях АД, ХС, ИМТ. Анализ этой группы лиц показал, что повышенный уровень ЭТ-1 с большей частотой констатировался в группе работающих в условиях шума. Можно предположить, что под влиянием производственного шума развитие эндотелиальной дисфункции и выход ЭТ-1 в сыворотку крови опережает развитие АГ. С другой стороны, ЭТ-1, действуя на рецепторы ЕТ-В эндотелиальных и гладкомышечных клеток, стимулирует образование оксида азота, противостоящего вазоконстрикции. Играть роль и другие факторы, препятствующие развитию вазоконстрикции, такие как простагландин, натрийуретический пептид, которые вырабатываются эндотелием в ответ на выброс ЭТ-1. В этом случае повышение в сыворотке ЭТ-1 даже при нормальном уровне АД и отсутствии дислипидемии и ожирения свидетельствует об активации клеток эндотелия и выходе ЭТ-1 в межклеточное пространство и кровь. То есть ЭТ-1 как маркер эндотелиальной дисфункции может быть самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Лицам с повышенным уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови и нормальными показателями АД, ХС, ИМТ можно рекомендовать динамическое наблюдение за состоянием здоровья с акцентом на состояние сердечно-сосудистой системы.

Следует отметить, что при оценке повышенного содержания ЭТ-1 и возможности использования его в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого и среднего возраста, работающих во вредных условиях труда (особенно в условиях воздействия производственного шума), необходим подход на индивидуальном уровне, что крайне актуально в свете развития персонализированных мер по снижению риска здоровью [20, 21].

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

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

### Список литературы

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина, Н.Е. Гаврилова, Р.А. Еганян, А.М. Калинина, Н.С. Карамнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.
2. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова, А.Н. Чуранова, Т.Ю. Горчакова, М.С. Брылева, А.А. Крутко // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 43–49.
3. Постникова Л.В., Паксеева В.С., Матанцева М.Е. Проблема экспертизы профпригодности работников металлургии // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 59. – С. 723–724.



4. Современные маркеры в диагностике атеросклероза / Д.И. Черепашин, В.В. Базылев, И.А. Евтюшкин, С.В. Сучков, О.М. Богопольская, Э.Р. Чарчян, Ю.В. Белов, М.А. Пальцев // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 26–29.
5. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях (обзор литературы) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.П. Чащин, А.Б. Гудков // Экология человека. – 2019. – № 9. – С. 4–14.
6. Bohm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease // Cardiovasc Res. – 2007. – Vol. 76, № 1. – P. 8–18. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004
7. Endothelin-1 traps as a potential therapeutic tool: from diabetes to beyond? / A. Jain, C. Coffey, V. Mehrotra, J. Flammer // Drug. Discov. Today. – 2019. – Vol. 9, № 24. – P. 1937–1942. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.07.008
8. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years from Discovery to Therapy // Hypertension. – 2019. – Vol. 6, № 74. – P. 1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105
9. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives / D.T. Beck, D.P. Casey, J.S. Martin, B.D. Emerson, R.W. Braith // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2013. – Vol. 4, № 238. – P. 433–441. DOI: 10.1177/1535370213477600
10. Rautureau Y., Schiffrin E.L. Endothelin in hypertension: an update // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 128–136. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834f0092
11. Endothelin-1 exacerbates development of hypertension and atherosclerosis in modest insulin resistant syndrome / Y.J. Lin, C.C. Juan, C.F. Kwok, Y.P. Hsu, K.C. Shih, C.C. Chen, L.T. Ho // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. – Vol. 3, № 460. – P. 497–503. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.017
12. Endothelial dysfunction in dyslipidaemia: Molecular mechanisms and clinical implications / B. Zaric, M. Obradovic, A. Trpkovic, M. Banach, D.P. Mikhailidis, E. Isenovic // Curr. Med. Chem. – 2019. – Vol. 27, № 7. – P. 1021–1040. DOI: 10.2174/0929867326666190903112146
13. Распространённость общесоматической патологии работников металлургического предприятия / Е.Л. Базарова, О.Ф. Рослый, И.С. Ошеров, Н.А. Рослая, Л.Я. Тартаковская, Е.И. Лихачева // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 12. – С. 1167–1171.
14. Фокин В.А., Шляпников Д.М., Редько С.В. Оценка связи заболеваемости профессиональными и профессионально обусловленными заболеваниями с воздействием шума, превышающего предельно допустимые уровни // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 10. – С. 17–19.
15. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 3. – С. 7–13.
16. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода, Г.П. Арутюнов, Е.И. Баранова, О.Л. Барбараш, С.В. Виллевальде, А.С. Галаявич [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – С. 131–142.
17. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – № 16 (1). – С. 6–31.
18. Гржибовский А.М. Анализ трех и более групп количественных данных // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50–58.
19. JNC 7 Express. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. – U.S.A.: U.S. Department of health and human services National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, 2003. – P. 1206.
20. Relationship between occupational noise exposure and the risk factors of cardiovascular disease in China: A meta-analysis / Y. Yang, E. Zhang, J. Zhang, S. Chen, G. Yu, X. Liu, C. Peng, M.F. Lavin [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 30, № 97. – P. e11720. DOI: 10.1097/MD.00000000000011720
21. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития / под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Издательство Пермского национального исследовательского политехнического университета, 2014. – 738 с.

*Эндотелин-1 как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого и среднего возраста, работающих во вредных условиях труда / И.А. Умнягина, Т.В. Блинова, Л.А. Страхова, В.В. Трошин, Ю.В. Иванова, Е.И. Сорокина // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 1. – С. 105–113. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.10*

Research article

## ENDOTHELIN-1 AS A RISK FACTOR CAUSING CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PEOPLE EMPLOYED UNDER HAZARDOUS WORKING CONDITIONS

I.A. Umnyagina, T.V. Blinova, L.A. Strakhova, V.V. Troshin, Yu.V. Ivanova, E.I. Sorokina

Nizhegorodskiy Scientific Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, 20 Semashko Str.,  
Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

*Our research goal was to reveal peculiarities related to changes in endothelin-1 contents in blood serum in young and middle-aged people exposed to occupational noise and industrial welding and silicon-containing aerosols with fibrogenic effects. Another goal was to establish a correlation between endothelin-1 contents and blood pressure, body mass, and dyslipidemia.*

*We examined workers employed at a metallurgic plant in Nizhny Novgorod region. Endothelin-1 concentration in blood serum was determined with «Endothelin (1–21)», a reagent kit for ELISA produced by «Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG» (Austria). We detected certain group differences in endothelin-1 contents in blood serum and frequency of its elevated concentrations between workers who had to work under different working conditions. We established a direct correlation between endothelin-1 and blood pressure, total cholesterol, and body mass index. Elevated endothelin-1 contents in people suffering from arterial hypertension can indicate a higher risk of complications this disease might have. People who have elevated endothelin-1 contents but normal blood pressure, total cholesterol within physiological standard and normal body mass index can be recommended to have regular medical check-ups focusing on functional state of their cardiovascular system; endothelin-1 in this case should be considered a risk factor that might cause cardiovascular pathology occurrence. An individual approach is required when assessing elevated endothelin-1 contents and probable use of this parameter as a risk factor that might cause cardiovascular pathology in young and middle-aged people employed under hazardous working conditions.*

**Key words:** adverse occupational factors, endothelin-1, blood pressure, total cholesterol, body mass, cardiovascular pathology, risk factor, biomarker.

### References

1. Boitsov S.A., Pogoseva N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A., Kalinina A.M., Karamnova N.S. [et al.]. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. 7–122 (in Russian).
2. Bukhtiyarov I.V., Izmerov N.F., Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu., Bryleva M.S., Krutko A.A. Work conditions as a risk factor mortality increase in able-bodied population. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 8, pp. 43–49 (in Russian).
3. Postnikova L.V., Pakseeva V.S., Matantseva M.E. Problem of expertise of professional suitability of workers of metallurgical production. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, vol. 59, no. 9, pp. 723–724 (in Russian).
4. Cherepakhin D.I., Bazylev V.V., Evtyushkin I.A., Suchkov S.V., Bogopol'skaya O.M., Charchyan E.R., Belov Yu.V., Pal'tsev M.A. Modern markers in diagnostics of atherosclerosis. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*, 2012, vol. 5, no. 3, pp. 26–29 (in Russian).

© Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Ivanova Yu.V., Sorokina E.I., 2021

**Irina A. Umnyagina** – Candidate of Medical Sciences, Director (e-mail: receipt@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>).

**Tat'yana V. Blinova** – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Clinical Department (e-mail: btvdn@yandex.ru; tel.: +7 (915) 944-38-75; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>).

**Larisa A. Strakhova** – Researcher at the Clinical Department (e-mail: strahova.laris2019@yandex.ru; tel.: +7 (910) 381-72-47; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>).

**Vyacheslav V. Troshin** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Department (e-mail: receipt@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>).

**Yuliya V. Ivanova** – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Clinical Department (e-mail: receipt@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4379-022>).

**Elena I. Sorokina** – Head of the Advisory Clinic (e-mail: receipt@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7824-9007>).

5. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Chashchin V.P., Gudkov A.B. Scientific principles of use of biomarkers in medico-ecological studies (review). *Ekologiya cheloveka*, 2019, no. 9, pp. 4–14 (in Russian).
6. Bohm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 2007, vol. 76, no. 1, pp. 8–18. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004
7. Jain A., Coffey C., Mehrotra V., Flammer J. Endothelin-1 traps as a potential therapeutic tool: from diabetes to beyond? *Drug Discov Today*, 2019, vol. 9, no. 24, pp. 1937–1942. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.07.008
8. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years from Discovery to Therapy. *Hypertension*, 2019, vol. 6, no. 74, pp. 1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105
9. Beck D.T., Casey D.P., Martin J.S., Emerson B.D., Braith R.W. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2013, vol. 4, no. 238, pp. 433–441. DOI: 10.1177/1535370213477600
10. Rautureau Y., Schiffrin E.L. Endothelin in hypertension: an update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2012, vol. 21, no. 2, pp. 128–136. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834f0092
11. Lin Y.J., Juan C.C., Kwok C.F., Hsu Y.P., Shih K.C., Chen C.C., Ho L.T. Endothelin-1 exacerbates development of hypertension and atherosclerosis in modest insulin resistant syndrome. *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 2015, vol. 3, no. 460, pp. 497–503. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.017
12. Zaric B., Obradovic M., Trpkovic A., Banach M., Mikhailidis D.P., Isenovic E. Endothelial dysfunction in dyslipidaemia: Molecular mechanisms and clinical implications. *Curr. Med. Chem.*, 2019, vol. 27, no. 7, pp. 1021–1040. DOI: 10.2174/0929867326666190903112146
13. Bazarova E.L., Roslyi O.F., Osherov I.S., Roslaya N.A., Tartakovskaya L.Ya., Likhacheva E.I. The dynamics of the prevalence rate of general somatic diseases based on periodic medical examinations of metallurgical workers. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 12, pp. 1167–1171 (in Russian).
14. Fokin V.A., Shlyapnikov D.M., Red'ko S.V. Risk assessment of occupational and occupationally conditioned diseases connection to noise when exceeding maximum permissible levels. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2018, no. 10, pp. 17–19 (in Russian).
15. Popova A.Yu. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2015, no. 3, pp. 7–13 (in Russian).
16. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Villeval'de S.V., Galyavich A.S. [et al.]. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2018, no. 12, pp. 131–142 (in Russian).
17. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 6–31 (in Russian).
18. Grzhibovskii A.M. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka*, 2008, no. 3, pp. 50–58 (in Russian).
19. JNC 7 Express. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S.A., U.S. Department of health and human services National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Publ., 2003, 1206 p.
20. Yang Y., Zhang E., Zhang J., Chen S., Yu G., Liu X., Peng C., Lavin M.F. [et al.]. Relationship between occupational noise exposure and the risk factors of cardiovascular disease in China: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 30, no. 97, pp. e11720. DOI: 10.1097/MD.00000000000011720
21. Health risk analysis in the strategy of state social and economical development. In: G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva eds. Perm': Izdatel'stvo Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta Publ., 2014, 738 p. (in Russian).

Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Ivanova Yu.V., Sorokina E.I. Endothelin-1 as a risk factor causing cardiovascular pathology in young and middle-aged people employed under hazardous working conditions. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 105–113. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.10.eng

Получена: 04.12.2020

Принята: 03.03.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

## МЕТАЛЛСОДЕРЖАЩИЕ НАНОЧАСТИЦЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, М.А. Землянова<sup>1</sup>, А.М. Игнатова<sup>1,2</sup>,  
М.С. Степанков<sup>1</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>Институт механики сплошных сред УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 1

*Оценка и прогнозирование изменений тканей внутренних органов при воздействии металлосодержащих наночастиц, являющихся факторами риска развития негативных эффектов со стороны критических органов и систем, представляются актуальными. Это диктует необходимость выявления объективных методов количественной оценки риска развития патологических изменений тканей, имеющих в настоящее время только качественные характеристики.*

*Осуществлена количественная оценка риска развития заболеваний легких крыс при экспозиции металлосодержащих наночастиц (на примере наноразмерного оксида меди (CuO)) с использованием методов анализа изображений.*

*Исследования токсического действия выполнены на примере нанодисперсного CuO (45,86 нм) в условиях ингаляционной (однократно и в течение 14 дней) и пероральной (в течение 20 дней) экспозиции на крысах-самцах линии Wistar (60 особей). Животных для экспозиции разделили на пять групп по 12 особей (группа № 1 – ингаляционно однократно; группа № 2 – ингаляционно многократно; группа № 3 – перорально многократно; группы № 4 и № 5 – бидистиллированная вода аналогичными путями). При анализе ткани методами анализа изображений оценивали элементы первого, второго, третьего порядков. Статистическую значимость различий оценивали методом определения U-критерия Манна – Уитни. Количественную оценку риска (R) проводили с учетом вероятности (p) и тяжести (q) развития патоморфологических нарушений в ткани.*

*Установлена вероятность развития патоморфологических нарушений в ткани легких с учетом идентификации всех элементов изображений во всех экспериментальных группах, которая составила от 0,16 до 1,2. Суммарный уровень риска развития заболеваний легких при однократном ингаляционном воздействии в концентрации  $0,001CL_{50}$  составил  $1,0 \cdot 10^{-3}$  (средний риск), при многократном ингаляционном воздействии –  $8,1 \cdot 10^{-3}$  (высокий риск), при пероральном воздействии в дозе  $0,1LD_{50} - 2,5 \cdot 10^{-2}$  (высокий риск).*

*Таким образом, в условиях воздействия металлосодержащих наночастиц применение методов анализа изображений позволяет выполнить количественную оценку риска развития заболеваний со стороны критических органов и систем.*

**Ключевые слова:** металлосодержащие наночастицы, факторы риска здоровью, оксид меди, ингаляционная экспозиция, органы-мишени, альвеолярный рисунок, дендритная геометрия, повреждения легких, микроскопия, анализ изображений.

© Зайцева Н.В., Землянова М.А., Игнатова А.М., Степанков М.С., Кольдибекова Ю.В., 2021

**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>).

**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>).

**Игнатова Анна Михайловна** – доктор технических наук, научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики; научный сотрудник лаборатории основ физической прочности (e-mail: iampstu@gmail.com; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9075-3257>).

**Степанков Марк Сергеевич** – научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики (e-mail: stepankov@fcrisk.ru; тел.: 8 (950) 448-66-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>).

**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>).

Широкое применение наноматериалов в большом спектре технологий и отраслей промышленности мирового и национального производства оказывает значительное влияние на различные сферы хозяйственной деятельности человека, способствующее их развитию и совершенствованию [1]. Значительная востребованность наноматериалов, в состав которых входят в том числе металлы, связана с уникальными физико-химическими свойствами частиц, обусловленными малым размером, высокой площадью поверхности, формой, поверхностным зарядом и др. В то же время присущие наноматериалам свойства обуславливают их высокую проникающую способность, следствием чего может являться увеличение токсических свойств при поступлении в организм человека на всех этапах производства и потребления продукции [2]. Возрастающее применение металлсодержащих наночастиц обуславливает их активное поступление в объекты окружающей среды и, следовательно, приводит к увеличению риска здоровью населения.

Одним из таких распространенных металлсодержащих наноматериалов является наноразмерный оксид меди (наноCuO), широко используемый в производстве продукции различных отраслей народного хозяйства: в качестве компонентов сенсоров (49 %), катализаторов (20 %), поверхностно-активных веществ (6 %), антимикробных средств (4 %), специальных красок (21 %) и других видов продукции [3–8]. В исследованиях [9] доказано, что наноразмерные частицы оксида меди поступают в организм человека преимущественно ингаляционным и пероральным (с питьевой водой) путями. Негативные эффекты со стороны критических органов и систем, вызванные воздействием частиц оксида меди ультрамалых размеров, описаны в исследованиях [10–14]. Представленные данные содержат результаты, которые свидетельствуют, что воздействие наноразмерных частиц оксида меди приводит к токсическим и генотоксическим эффектам как при острой однократной, так и при многократной экспозиции. При этом значительные изменения наблюдаются в тканях легких как при ингаляционном, так и пероральном путях поступления [15]. По степени опасности для человека [13] микроразмерные частицы оксида меди относят к умеренно токсичным веществам (3-й класс опасности), что обеспечивает представление о максимально допустимых недействующих значениях концентрации при экспозиции, но этого недостаточно для прогнозирования риска морфофункциональных нарушений со стороны критических органов и систем, в первую очередь легких.

Оценка риска развития морфофункциональных изменений со стороны критических органов в условиях экспозиции металлсодержащими наночастицами проводится в экспериментах с лабораторными животными, используемыми в качестве биологических моделей. Изменения со стороны тканей по гистологическим препаратам классическими методиками в таких экспериментах сопровождаются субъективностью и отсутствием количественных параметров оценки, что осложняет прогнозирование и классифицирование уровней риска развития патоморфологических нарушений. Группа методов, позволяющих наиболее объективно количественно оценить изменения тканей с использованием компьютерного зрения, носит общее название «анализ изображений».

В связи с этим разработка подходов к количественной оценке риска развития негативных эффектов, возникающих со стороны тканей органов-мишеней, в частности легких, при различных путях поступления и кратности воздействия наноразмерных частиц с обоснованием наиболее эффективных методов анализа изображений является актуальной.

**Цель исследования** заключается в выявлении и количественной оценке риска развития заболеваний легких крыс при экспозиции металлсодержащих наночастиц (на примере наноразмерного CuO) с использованием методов анализа изображений.

**Материалы и методы.** Исследования по выявлению и количественной оценке риска морфофункциональных изменений тканей легких при ингаляционной и пероральной экспозиции металлсодержащими наночастицами выполнены на примере нанодисперсного оксида меди (наноCuO). Использовали порошок нанодисперсного оксида меди П (CAS 1317-38-0) со средним размером частиц 45,86 нм и коэффициентом округлости (сферичности) частиц 0,59 (Sigma-Aldrich, США). Состав и морфометрические характеристики частиц установлены методами растровой электронной микроскопии на сканирующем микроскопе высокого разрешения S-3400N (HITACHI, Япония) и рентгеноспектрального микрозондового анализа (Bruker, Германия).

Исследование токсического действия наноразмерного оксида меди проводили в условиях ингаляционной (однократно и в течение 14 дней) и пероральной (в течение 20 дней) экспозиции в соответствии с методическими рекомендациями и указаниями<sup>1</sup>. Для введения использовали водные суспензии, приготовленные на основе бидистиллированной воды (ТУ 6-09-2502-77). Перед проведением экспозиции осуществляли предварительную гомогенизацию на ультразвуковой установке

<sup>1</sup> МР 1.2.2522-09. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека / утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 1 июля 2009 г. // Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. – 2010. – № 1. – С. 25–45; МУ 1.2.2520-09. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов: методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 35 с.

Sonopuls Hd 3200 (Bandelin, Германия) при комнатной температуре в течение 2 мин в режиме непрерывной пульсации с частотой 20 кГц.

Экспериментальной экспозиции подвергали крыс-самцов линии Wistar (всего 60 особей) в возрасте восьми недель массой 180–250 г с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123) и этического комитета ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Между экспозициями животных содержали в соответствии с требованиями СП 2.2.1.3218-14<sup>2</sup> в полиэтиленовых клетках при температуре 22 °С, относительной влажности воздуха 55 % с 12/12-часовым циклом свет/темнота в виварном помещении. На протяжении эксперимента крыс обеспечили стандартным полнорационным кормом в виде твердых экструдированных гранул и чистой водой.

Для проведения экспериментальных исследований животные были разделены на пять групп по 12 особей в каждой: опытная группа № 1 – экспозиция наноразмерным оксидом меди ингаляционно однократно; опытная группа № 2 – экспозиция наноразмерным оксидом меди ингаляционно многократно; опытная группа № 3 – экспозиция наноразмерным оксидом меди перорально многократно; группы контроля № 4 и № 5 – экспозиция бидистиллированной водой ингаляционно и перорально соответственно.

Однократное и многократное ингаляционное воздействие тестируемым материалом проводили в затравочной камере для всего тела (TSE Systems GmbH, Германия) в соответствии с ГОСТ 32646-2014<sup>3</sup>. Объем затравочной камеры составлял 0,1 м<sup>3</sup>. Подачу суспензии в концентрации 1,25 мг/м<sup>3</sup> в форме аэрозоля в камеру осуществляли в обоих случаях методом механической инжекции при помощи форсунки. На протяжении каждой экспозиции в ингаляционной камере поддерживали постоянный приток воздуха со скоростью 10 дм<sup>3</sup>/мин (концентрация кислорода не менее 19 %, углекислого газа не менее 1 %); скорость подачи водной суспензий nanoCuO составила 0,4 см<sup>3</sup>/мин; отток воздуха – 10 дм<sup>3</sup>/мин; колебания давления внутри камеры – 0,4 миллибара; температура в камере – 22–25 °С. Фактическая концентрация nanoCuO в камере составила  $1,17 \pm 0,18$  мг/м<sup>3</sup> (0,001CL50). Длительность однократной экспозиции – 4 ч. Многократную ингаляционную экспозицию осуществляли ежедневно по 6 ч в сутки в течение 14 дней. Многократную пероральную экс-

позицию проводили по методу исследования кумуляции по Лиму [16] (ежедневно однократно в течение 20 дней). Начальная доза вводимого вещества согласно методике составила 250 мг/кг веса тела в сутки (0,1 LD<sub>50</sub>). Последующую дозу каждые пять дней увеличивали в 1,5 раза. Суммарная доза за 20 дней перорального введения составила 1275 мг/кг веса тела в сутки (0,5 LD<sub>50</sub>). На период экспозиции животные корм и воду не получали.

По завершению экспериментов осуществляли отбор легких в ходе выполнения полной эвисцерации по Шору. Легкие после отбора фиксировали в 10%-ном водном нейтральном растворе формалина, после обезжизивали в спиртах восходящей концентрации, затем пропитывали хлороформом и парафином и заливали гомогенизированной парафиновой средой Histomix. Срезы толщиной 4 мкм получали на санном микротоме модели JUNG SM 2000R (Leica, Германия), окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином. Осмотр и получение фотоматериалов проводили на светооптическом микроскопе AxioStar (Carl Zeiss, Германия).

Для выявления и количественной оценки морфологических изменений в тканях легких применяли методы анализа изображений на основе компьютерного зрения с использованием универсального программного обеспечения ImageJ-Fiji (ПО с открытым кодом, разработчик Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA).

Частоту патоморфологических изменений, не имеющие явных специфических размерных признаков или исчисляемых параметров, оценивали количественно с использованием методов математического анализа. Для этого в ткани легких определяли наличие основных компонентов гистологических изображений:

– элементы первого порядка: негативное пространство, то есть то пространство, которое не заполнено тканевой составляющей, позволяющее оценить размеры и морфологию альвеолярных пространств; морфологические параметры альвеолярных пространств могут длительно не изменяться, а при начальном развитии патоморфологических изменений альвеолярные пространства только сокращаются в размере с сохранением признаков геометрического рисунка [17, 18];

– элементы второго порядка: тканевая масса, которую описывали через плоские фигуры, формирующие альвеолярный рисунок, оцениваемые с позиции дендритной геометрии с помощью следую-

<sup>2</sup> СП 2.2.1.3218-14. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420219460> (дата обращения 16.06.2021).

<sup>3</sup> ГОСТ 32646-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека Острая ингаляционная токсичность – метод определения класса острой токсичности (метод АТC) OECD guidelines for the testing of chemicals. Acute Inhalation toxicity – acute toxic class (ATC) method [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200116047> (дата обращения 16.06.2021).



щих показателей: отношение средней длины ветви к длине наиболее протяженной ветви, отношение количества пересечений к количеству ветвей и процентная доля тройных и четвертных пересечений по отношению к общему количеству пересечений. Предварительно изображения обрабатывали методами бинаризации и скелетонизации [19, 20];

– элементы третьего порядка: ядра клеток, по расположению которых относительно друг друга можно судить о том, насколько равномерно клетки располагаются в структуре ткани, то есть чем больше патологических изменений, тем больше участков флуктуации, в которых ядра клеток расположены максимально близко друг к другу.

Оценку статистической значимости различий между групповыми показателями проводили методом определения *U*-критерия Манна – Уитни при заданном уровне значимости 0,05, поскольку данные, получаемые при использовании обозначенных методов анализа изображений, не соответствуют нормальному распределению и могут быть интерпретированы только методами непараметрической статистики. Для проведения статистической оценки применяли программу BioStat 7.0 (Analyst Soft Inc.).

Количественную оценку риска (*R*) проводили с учетом вероятности (*p*) и тяжести (*q*) развития пато-

морфологических нарушений в ткани по формуле:  $R = p \cdot q$ . Тяжесть нарушений оценивали по средневзвешенному показателю в диапазоне от 0 до 1. Полученные значения риска на уровне до  $1 \cdot 10^{-6}$  оценивали как пренебрежимо малый риск, от  $1 \cdot 10^{-6}$  до  $1 \cdot 10^{-4}$  – низкий риск, от  $1 \cdot 10^{-4}$  до  $1 \cdot 10^{-3}$  – средний риск, более  $1 \cdot 10^{-3}$  – высокий риск<sup>4</sup>. Оценку проводили по элементам всех перечисленных порядков для всех групп. Риск характеризовали по наибольшему показателю, установленному для каждой экспериментальной группы по анализируемым элементам первого, второго и третьего порядка.

**Результаты и их обсуждение.** В результате выполненных экспериментальных исследований ингаляционной и пероральной экспозиции  $\text{nanoCuO}$  получены гистологические изображения тканей легких крыс. Примеры изображений легких крыс опытной и контрольной групп представлены на рисунке.

Согласно классической патоморфологической оценке (табл. 1) образцы тканей легких животных из групп контроля № 4 и 5 патологических изменений не имеют. Патоморфологические изменения тканей легких установлены у животных из групп однократного и многократного ингаляционного воздействия (группы № 1 и 2) и группы при пероральном поступлении (группа № 3). В тканях легких животных всех опытных групп, кроме контрольных (№ 4 и 5),

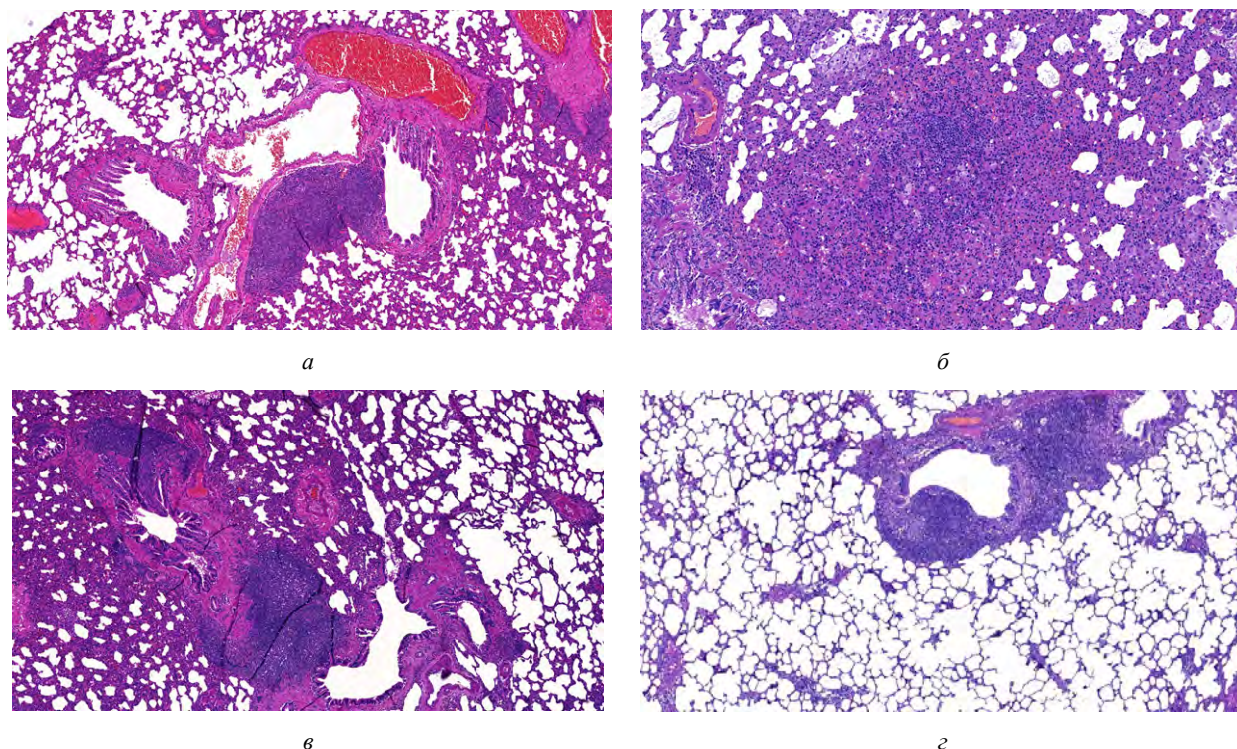


Рис. Ткани легких крыс при экспозиции наноразмерных частиц оксида меди,  $\times 100$ : а – группа № 1 (ингаляционно однократно); б – группа № 2 (ингаляционно многократно); в – группа № 3 (перорально многократно), г – группа № 4 и 5 (контроль)

<sup>4</sup> Р2.1.10.-1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

Таблица 1

Результаты патоморфологического анализа состояния тканей легких крыс линии Wistar в экспериментах по исследованию воздействия наноCuO

Группа животных	Состояние тканей легких
Группа № 1 (ингаляционное, однократно)	Гиперплазия лимфоидной ткани, ассоциированная со стенкой бронхов с примесью большого количества эозинофилов.
Группа № 2 (ингаляционное, многократно)	Гиперплазия лимфоидной ткани, ассоциированная со стенкой бронхов с примесью большого количества эозинофилов. Распространенный васкулит. Скопления коричневого пигмента в цитоплазме большого количества макрофагов. Очаговое интерстициальное воспаление, альвеолит
Группа № 3 (пероральное многократно)	Гиперплазия лимфоидной ткани, ассоциированная со стенкой бронхов с примесью большого количества эозинофилов. Распространенные васкулиты. Скопления коричневого пигмента в цитоплазме макрофагов. Очаговый гнойно-деструктивный процесс.
Группа № 4 и 5 (контрольные)	Без видимых морфологических изменений

присутствует гиперплазия лимфоидной ткани, ассоциированная со стенкой бронхов с примесью большого количества эозинофилов. В группах № 2 и № 3 отмечено дополнительно накопление пигмента в макрофагальных клетках, воспаление сосудов. Кроме этого, обнаружены особенности изменения тканей легких в группе № 2 в виде очагового интерстициального воспаления и альвеолита, а в группе № 3 – в виде абсцесса.

Результаты использования анализа изображений тканей легких при оценке элементов изображений первого порядка представлены в табл. 2.

Результаты исследований наличия в ткани легких элементов изображения первого порядка позволили установить, что показатели групп № 2 и 3, то есть групп многократного ингаляционного и перорального воздействия, статистически достоверно отличаются от соответствующих данных групп контроля № 4 и 5. При этом показатели у животных группы № 1 не отличаются от параметров групп контроля.

Суммарный коэффициент элементов первого порядка (интегральный показатель) в группах многократного ингаляционного и перорального воздействия составил  $0,47 \pm 0,04$  и  $0,17 \pm 0,08$  соответственно, что ниже контрольного показателя в 3,3–9,2

раза. Выявленная тенденция указывает, что частота регистрации и степень выраженности повреждения тканей легких при пероральном поступлении данного вещества выше в 2,0 и в 2,8 раза соответственно, чем при ингаляционном воздействии. Риск развития заболеваний при нарушениях в ткани легких, установленных методом анализа изображений, при ингаляционном воздействии составил в группах  $8 \cdot 10^{-5}$  и  $2,5 \cdot 10^{-4}$ , что характеризуется как низкий и средний риск соответственно, при пероральном воздействии –  $5 \cdot 10^{-4}$  (средний уровень риска).

Результаты использования анализа изображений тканей легких при оценке элементов изображений второго порядка представлены в табл. 3.

Использование компьютерного зрения в анализе ткани легких и регистрация элементов изображения второго порядка позволили установить, что показатели отношения общего количества пересечений к общему количеству ветвей и отношения средней длины ветви к длине максимальной в группах № 1, 2 и 3 отличаются от показателей контрольных групп № 4 и 5, но не отличаются между собой. Доли тройных и четвертных пересечений ветвей в 1,8 раза ниже показателей контроля только в группах ингаляционного

Таблица 2

Результаты использования компьютерного зрения в анализе изображений ткани легких крыс линии Wistar при экспозиции наноCuO по элементам первого порядка (уровень значимости 0,05, сравнение по методу Манна – Уитни,  $U_{кр} \leq 9$ )

Оцениваемый показатель	Группа животных			
	1	2	3	4 и 5
Площадь негативного пространства ( $S_{NS}$ ), %	$49,97 \pm 7,55$ $U = 12,5; p = 0,001$ $***U = 4; p = 0,01$	$27,62 \pm 7,86$ $*U = 3; p = 0,007$ $****U = 6; p = 0,02$	$15,54 \pm 2,48$ $*U = 1; p = 0,009$ $**U = 1; p = 0,011$	$56 \pm 5,33$
Площадь тканевой составляющей $(100 - S_{NS})$ , %	$50,03 \pm 12,3$	$72,38 \pm 5,59$	$85,46 \pm 5,55$	$63,06 \pm 10,93$
Суммарный коэффициент элементов первого порядка $S_{NS} / (100 - S_{NS})$	$1,39 \pm 0,22$	$*0,47 \pm 0,04$ $p = 0,02$	$*0,17 \pm 0,08$ $p = 0,009$	$1,55 \pm 0,13$
Вероятность развития патоморфологических нарушений в ткани $p$	0,08	0,25	0,50	—
Риск развития заболевания $R$	$8 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	—

Примечание: \* – достоверное отличие от показателя группы контроля; \*\* – достоверное отличие от группы № 1; \*\*\* – достоверное отличие от группы № 2; \*\*\*\* – достоверное отличие от группы № 3.



Таблица 3

Результаты использования компьютерного зрения в анализе изображений ткани легких крыс линии Wistar при экспозиции наноCuO по элементам второго порядка (уровень значимости 0,05, сравнение по методу Манна – Уитни,  $U_{кр} = 9$ )

Оцениваемый показатель	Группа животных			
	1	2	3	4 и 5
Отношение общего количества пересечений к общему количеству ветвей	$0,49 \pm 0,09$ $*U = 7; p = 0,002$	$0,48 \pm 0,05$ $*U = 7; p = 0,003$	$0,54 \pm 0,03$ $*U = 8; p = 0,006$	$0,38 \pm 0,08$
Отношение средней длины ветви к максимальной длине	$0,19 \pm 0,08$ $*U = 1; p = 0,003$	$0,25 \pm 0,09$ $*U = 2; p = 0,001$	$0,16 \pm 0,04$ $*U = 1; p = 0,001$	$0,54 \pm 0,01$
Доля тройных пересечений ветвей, %	$25,56 \pm 5,23$ $*U = 5; p = 0,009$	$23,42 \pm 6,27$ $*U = 5; p = 0,004$	$61,60 \pm 5,74$	$48,92 \pm 3,47$
Доля четвертных пересечений ветвей, %	$8,56 \pm 6,11$ $*U = 4; p = 0,003$	$10,5 \pm 7,43$ $*U = 4; p = 0,006$	$18,08 \pm 4,26$	$14,00 \pm 5,86$
Вероятность развития патоморфологических нарушений в ткани $p$	0,08	0,66	–	–
Риск развития заболеваний $R$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	$6,6 \cdot 10^{-3}$	–	–

Примечание: \* – достоверное отличие от показателя группы контроля; \*\* – достоверное отличие от группы № 1; \*\*\* – достоверное отличие от группы № 2; \*\*\*\* – достоверное отличие от группы № 3.

Таблица 4

Результаты использования компьютерного зрения в анализе изображений ткани легких при экспозиции наноCuO по элементам третьего порядка (уровень значимости 0,05, сравнение по методу Манна – Уитни,  $U_{кр} \leq 236$ )

Оцениваемый показатель	Группа животных			
	1	2	3	4 и 5
Среднее количество соседствующих клеток, ед/клетка	$9,6 \pm 1,43$ $U = 368; p = 0,11$	$19,0 \pm 2,75$ $*U = 117; p = 0,099$	$17,0 \pm 2,98$ $*U = 107,5; p = 0,087$ $*** U = 128; p = 0,088$	$11,66 \pm 2,18$
Вероятность развития патоморфологических нарушений в ткани $p$	–	0,25	0,5	–
Риск развития заболевания $R$	–	$1,2 \cdot 10^{-2}$	$2,5 \cdot 10^{-2}$	–

Примечание: \* – достоверное отличие от показателя группы контроля; \*\* – достоверное отличие от группы № 1; \*\*\* – достоверное отличие от группы № 2; \*\*\*\* – достоверное отличие от группы № 3.

воздействия № 1 и 2. При этом между собой значения этих показателей не отличаются, но частота регистрации измененных показателей в два раза выше при многократном воздействии относительно однократного ингаляционного воздействия. Риск развития заболеваний при нарушениях в ткани легких, установленных методом анализа изображений, при ингаляционном воздействии составил в группах № 1 и 2 от  $8,0 \cdot 10^{-4}$  до  $6,6 \cdot 10^{-3}$ , что характеризуется как средний и высокий уровень риска соответственно.

Результаты использования анализа изображений тканей легких при оценке элементов изображений третьего порядка представлены в табл. 4.

Использование компьютерного зрения для идентификации в ткани легких элементов изображения третьего порядка позволило установить, что показатель числа соседствующих клеток в группах № 2 и 3 достоверно отличается от данных контрольных групп № 4 и 5. При этом в группе № 3 с многократным пероральным воздействием тестируемого вещества показатель числа соседствующих клеток в 1,5 раза выше аналогичного показателя контрольной

группы, а при ингаляционном воздействии – в 1,7 раза выше. Частота регистрации развития нарушений в ткани в группе при многократном пероральном воздействии в два раза выше показателя в группе при многократном ингаляционном воздействии.

Применение методов анализа изображений для идентификации элементов изображений первого, второго и третьего порядков показало, что имеется вероятность развития патоморфологических нарушений в ткани легких во всех экспериментальных группах, но частота регистрации выявленных нарушений при ингаляционном и пероральном воздействии различна. Так, повреждения ткани легких при пероральном поступлении наноCuO регистрируется в 1,2 раза чаще, чем при многократном ингаляционном воздействии. В совокупности при многократном ингаляционном воздействии нарушения в ткани легких регистрируются в 7,2 раза чаще, чем при однократном воздействии. В результате вероятность развития нарушений с учетом идентификации всех элементов изображений составила от 0,16 до 1,2. Суммарный уровень риска развития заболеваний

легких с учетом тяжести идентифицируемых элементов изображения составил при однократном ингаляционном воздействии  $1,0 \cdot 10^{-3}$  (средний риск), при многократном ингаляционном воздействии  $8,1 \cdot 10^{-3}$  (высокий риск). При многократном пероральном воздействии  $2,5 \cdot 10^{-2}$  (высокий риск).

Сопоставительный анализ результатов исследований морфофункциональных изменений в ткани легких и риска развития заболеваний, полученных при использовании методов анализа изображений и классической патоморфологической оценке тканей легких при воздействии наноCuO, показал, что однократное ингаляционное воздействие соответствует среднему уровню риска развития заболеваний легких, что соответствует патоморфологической характеристике изменений в ткани: гиперплазия лимфоидной ткани в стенке бронхов с эозинофилией. Многократное ингаляционное и пероральное воздействие обуславливает высокий уровень риска развития заболеваний, но уровень риска при пероральном воздействии в три раза выше, чем при ингаляционном. Это коррелирует с патоморфологическими нарушениями в ткани, характеризующими при многократном ингаляционном воздействии очаговое интерстициальное воспаление и альвеолит, а при пероральном воздействии – очаговый гнойно-деструктивный процесс.

**Выводы.** В условиях воздействия металлосодержащих наночастиц применение методов анализа изображений позволяет по идентификации порядка элементов изображений морфофункциональных изменений в тканях выполнить количественную оценку риска развития заболеваний со стороны критических органов и систем. Количественная оценка риска развития заболеваний, осуществленная с применением методов анализа изображений легких при различной экспозиции как по длительности, так и путям поступления металлосодержащих наночастиц (на примере наноразмерного CuO) позволила установить, что однократное ингаляционное воздействие в концентрации  $1,2 \text{ мг/м}^3$  (0,001CL50) обуславливает средний риск развития заболеваний легких, а многократное ингаляционное воздействие в течение 14 дней в аналогичной концентрации – высокий риск. Пероральное воздействие в дозе  $250 \text{ мг/кг}$  веса тела (0,1 LD<sub>50</sub>) в течение 20 дней обуславливает также высокий риск развития заболеваний легких, но уровень риска при этом в 3,1 раза выше, чем при многократном ингаляционном воздействии.

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

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

### Список литературы

1. Benefits and Applications [Электронный ресурс] // Official website of the United States National Nanotechnology Initiative. – URL: <https://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits> (дата обращения: 21.05.2021).
2. Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties / A. Sukhanova, S. Bozrova, P. Sokolov, M. Berestovoy, A. Karaulov, I. Nabiev // *Nanoscale Research Letters*. – 2018. – Vol. 13, № 44. – 21 p. DOI: 10.1186/s11671-018-2457-x
3. An ecological perspective on nanomaterial impacts in the environment / E.S. Bernhardt, B.P. Colman, M.F. Hochella, B.J. Cardinale, R.M. Nisbet, C.J. Richardson, L. Yin // *Journal of Environmental Quality*. – 2010. – Vol. 39, № 6. – P. 54–65. DOI: 10.2134/jeq2009.0479
4. Effects of copper, cadmium, and zinc on the hatching success of brine shrimp (*Artemia franciscana*) / K.V. Brix, R.M. Gerdes, W.J. Adams, M. Grosell // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. – 2006. – Vol. 51, № 4. – P. 580–583. DOI: 10.1007/s00244-005-0244-z
5. Failla M.L. Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges // *Journal of Nutrition*. – 2003. – Vol. 133, № 5 (1). – P. 1443S–1447S. DOI: 10.1093/jn/133.5.1443S
6. Ameh T., Sayes C.M. The potential exposure and hazards of copper nanoparticles: A review // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. – 2019. – № 71. – P. 103220. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103220
7. Сутункова М.П. Экспериментальное изучение токсического действия металлосодержащих наночастиц на предприятиях черной и цветной металлургии и оценка риска для здоровья работающих // *Гигиена и санитария*. – 2017. – Т. 96, № 12. – С. 1182–1187.
8. О влиянии наночастиц оксидов металлов на физиологию живых организмов / О.А. Зейналов, С.П. Комбарова, Д.В. Багров, М.А. Петросян, Г.Х. Толибова, А.В. Феофанов, К.В. Шайтан // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2016. – № 3. – С. 24–33.
9. An exposure-response curve for copper excess and deficiency / A. Chambers, D. Krewski, N. Birkett, L. Plunkett, R. Hertzberg, R. Danzeisen, P.J. Aggett, T.B. Starr [et al.] // *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B*. – 2010. – Vol. 13, № 7–8. – P. 546–578. DOI: 10.1080/10937404.2010.538657
10. Copper and human health: biochemistry, genetics, and strategies for modeling dose-response relationships / B.R. Stern, M. Solioz, D. Krewski, P. Aggett, T.-C. Aw, S. Baker, K. Crump, M. Dourson [et al.] // *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B*. – 2007. – Vol. 10, № 3. – P. 157–222. DOI: 10.1080/10937400600755911
11. 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.
12. Материалы, производимые по нанотехнологиям: потенциальный риск при получении и использовании / Г.Б. Андреев, В.М. Минашкин, И.А. Невский, А.В. Путилов // *Российский химический журнал*. – 2008. – Т. 52, № 5. – С. 32–38.
13. Каркищенко Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов // *Биомедицина*. – 2009. – № 1. – С. 5–27.
14. Токсикологическое исследование металлических и металлооксидных наночастиц / И.И. Томилина, В.А. Гремячих, Л.П. Гребенюк, Е.И. Головкина, Т.Р. Клевлеева // *Труды Института биологии внутренних вод РАН*. – 2017. – № 77 (80). – С. 45–57.
15. Copper oxide nanoparticles aggravate airway inflammation and mucus production in asthmatic mice via MAPK signaling / J.W. Park, I.-C. Lee, N.-R. Shin, C.-M. Jeon, O.-K. Kwon, J.-W. Ko, J.-C. Kim, S.-R. Oh // *Nanotoxicology*. – 2016. – № 10. – P. 445–452. DOI: 10.3109/17435390.2015.1078851

16. Kevin H., Stewart W. Acute, Sub-Acute, Sub-Chronic and Chronic General Toxicity Testing for Preclinical Drug Development // A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development. – 2013. – Chapter 5. – P. 87–105.
17. Morphological changes in lung tissues of mice caused by exposure to nano-sized particles of nickel oxide / N.V. Zaitseva, M.A. Zemlyanova, A.M. Ignatova, M.S. Stepankov // Nanotechnologies in Russia. – 2018. – № 7–8. – P. 393–399. DOI: 10.1134/S199507801804016X
18. Великородная Ю.И., Почепцов А.Я. Наночастицы как потенциальный источник неблагоприятного воздействия на окружающую среду // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – Т. 53, № 3. – С. 73–77.
19. Ashburner J. A fast-diffeomorphic image registration algorithm // Neuroimage. – 2007. – Vol. 5, № 38 (1). – P. 95–113. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
20. Roto-translation covariant convolutional networks for medical image analysis / E.J. Bekkers, M.W. Lafarge, M. Veta, K.A. Eppenhof, J.P. Pluim, R. Duits // Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention. – 2018. – № 1. – P. 440–448.

*Металлсодержащие наночастицы как факторы риска патоморфологических изменений в тканях внутренних органов в эксперименте / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, А.М. Игнатова, М.С. Степанков, Ю.В. Кольдибекова // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 114–122. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.11*

UDC 615.9

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.11.eng

Read  
online



Research article

## METAL-CONTAINING NANOPARTICLES AS RISK FACTORS CAUSING PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN INTERNAL ORGANS TISSUES IN AN EXPERIMENT

**N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, M.A. Zemlyanova<sup>1</sup>, A.M. Ignatova<sup>1,2</sup>, M.S. Stepankov<sup>1</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>Institute of Continuous Media Mechanics, the Ural Branch of the Russian Academy of Science, 1 Akademika Koroleva Str., Perm, 614013, Russian Federation

*Given wide spread of nanomaterials, it seems vital to estimate and predict changes in internal organs tissues under exposure to metal-containing nanoparticles that are risk factors causing negative effects occurring in critical organs and systems. It requires revealing objective procedures that can be used to quantitatively assess risks of pathologic changes in tissues that at present have only qualitative properties.*

*Our research goal was to quantitatively assess risks of lung diseases occurrence in rats exposed to metal-containing nanoparticles (exemplified by nano-sized CuO) using image analyzing procedures.*

*We examined toxic effects produced by nano-disperse CuO (45.86 nm) under inhalation (a single and 14-day multiple) exposure and oral exposure (for 20 days); the experiment was performed on male Wistar rats (60 animals). Exposed animals were divided into 5 groups, 12 animals in each (group 1, a single inhalation exposure; group 2, multiple inhalation exposure; group 3, oral exposure; groups 4 and 5 were exposed to bi-distilled water in a similar way, via inhalation and orally). When analyzing tissue images, we estimated first-, second- and third-order elements. Statistical significance of differences was estimated with Mann-Whitney U-test. Quantitative risk assessment (R) was performed taking into account probability (p) and severity (q) of pathomorphological changes in tissues.*

© Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Ignatova A.M., Stepankov M.S., Koldibekova Yu.V., 2021

**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>).

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

**Anna M. Ignatova** – Doctor of Technical Sciences, Researcher at the Department for Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques; Researcher at the Laboratory for Physical Strength Basics (e-mail: iampstu@gmail.com; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9075-3257>).

**Mark S. Stepankov** – Researcher at the Department for Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques (e-mail: stepankov@fcrisk.ru; tel.: +7 (950) 448-66-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>).

**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>).

We established that pathomorphological disorders might occur in lung tissue taking into account identification of all elements in all images for all experimental groups; the probability varied from 0.16 to 1.2. The total risk of lung diseases amounted to  $1.0 \cdot 10^{-3}$  (average risk) under single inhalation exposure to a concentration equal to 0.001CL50; multiple inhalation exposure,  $8.1 \cdot 10^{-3}$  (high risk, oral exposure to a dose equal to 0.1LD<sub>50</sub>,  $2.5 \cdot 10^{-2}$  (high risk).

Therefore, image analysis allows quantitatively assessing risks of diseases in critical organs and systems caused by exposure to metal-containing nanoparticles.

**Key words:** metal-containing nanoparticles, health risk factors, copper oxide, inhalation exposure, target organs, alveolar pattern, dendrite geometry, damage to lungs, microscopy, image analysis.

## References

1. Benefits and Applications. *Official website of the United States National Nanotechnology Initiative*. Available at: <https://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits> (21.05.2021) (in Russian).
2. Sukhanova A., Bozrova S., Sokolov P., Berestovoy M., Karaulov A., Nabiev I. Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties. *Nanoscale Research Letters*, 2018, vol. 13, no. 44, 21 p. DOI: 10.1186/s11671-018-2457-x
3. Bernhardt E.S., Colman B.P., Hochella M.F., Cardinale B.J., Nisbet R.M., Richardson C.J., Yin L. An ecological perspective on nanomaterial impacts in the environment. *Journal of Environmental Quality*, 2010, vol. 39, no. 6, pp. 54–65. DOI: 10.2134/jeq2009.0479
4. Brix K.V., Gerdes R.M., Adams W.J., Grosell M. Effects of copper, cadmium, and zinc on the hatching success of brine shrimp (*Artemia franciscana*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2006, vol. 51, no. 4, pp. 580–583. DOI: 10.1007/s00244-005-0244-z
5. Failla M.L. Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges. *Journal of Nutrition*, 2003, vol. 133, no. 5 (1), pp. 1443S–1447S. DOI: 10.1093/jn/133.5.1443S
6. Ameh T., Sayes C.M. The potential exposure and hazards of copper nanoparticles: A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2019, no. 71, pp. 103220. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103220
7. Sutunkova M.P. Experimental studies of toxic effects of metallic nanoparticles at iron and nonferrous industries and risk assessment for workers' health. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 12, pp. 1182–1187 (in Russian).
8. Zeinalov O.A., Kombarova S.P., Bagrov D.V., Petrosyan M.A., Tolibova G.Kh., Feofanov A.V., Shaitan K.V. About the influence of metal oxide nanoparticles on living organisms physiology. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 2016, no. 3, pp. 24–33 (in Russian).
9. Chambers A., Krewski D., Birkett N., Plunkett L., Hertzberg R., Danzeisen R., Aggett P.J., Starr T.B. [et al.]. An exposure-response curve for copper excess and deficiency. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B*, 2010, vol. 13, no. 7–8, pp. 546–578. DOI: 10.1080/10937404.2010.538657
10. Stern B.R., Solioz M., Krewski D., Aggett P., Aw T.-C., Baker S., Crump K., Dourson M. [et al.]. Copper and human health: biochemistry, genetics, and strategies for modeling dose-response relationships. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B*, 2007, vol. 10, no. 3, pp. 157–222. DOI: 10.1080/10937400600755911
11. 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).
12. Andreev G.B., Minashkin V.M., Nevskii I.A., Putilov A.V. Materials based on nanotechnologies: potential risk at production and use. *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*, 2008, vol. 52, no. 5, pp. 32–38 (in Russian).
13. Karkishchenko N.N. Nanobezопасnost': novye podkhody k otsenke riskov i toksichnosti nanomaterialov [Nanosafety: new approaches to assessing risks and toxicity of nanomaterials]. *Biomeditsina*, 2009, no. 1, pp. 5–27 (in Russian).
14. Tomilina I.I., Gremyachikh V.A., Grebenyuk L.P., Golovkina E.I., Klevleva T.R. Toxicological study of metal and metal oxide nanoparticles. *Trudy Instituta biologii vnutrennikh vod RAN*, 2017, vol. 80, no. 77, pp. 45–57 (in Russian).
15. Park J.W., Lee I.-C., Shin N.-R., Jeon C.-M., Kwon O.-K., Ko J.-W., Kim J.-C., Oh S.-R. Copper oxide nanoparticles aggravate airway inflammation and mucus production in asthmatic mice via MAPK signaling. *Nanotoxicology*, 2016, no. 10, pp. 445–452. DOI: 10.3109/17435390.2015.1078851
16. Kevin H., Stewart W. Acute, Sub-Acute, Sub-Chronic and Chronic General Toxicity Testing for Preclinical Drug Development. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development*, 2013, chapter 5, pp. 87–105.
17. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Ignatova A.M., Stepankov M.S. Morphological changes in lung tissues of mice caused by exposure to nano-sized particles of nickel oxide. *Nanotechnologies in Russia*, 2018, no. 7–8, pp. 393–399. DOI: 10.1134/S199507801804016X
18. Velikorodnaya Yu.I., Pocheptsov A.Ya. Nanoparticles as a potential threat to the environment. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*, 2015, vol. 53, no. 3, pp. 73–77 (in Russian).
19. Ashburner J. A fast-diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 2007, vol. 5, no. 38 (1), pp. 95–113. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
20. Bekkers E.J., Lafarge M.W., Veta M., Eppenhof K.A., Pluim J.P., Duits R. Roto-translation covariant convolutional networks for medical image analysis. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, 2018, no. 1, pp. 440–448 (in Russian).

Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Ignatova A.M., Stepankov M.S., Koldibekova Yu.V. Metal-containing nanoparticles as risk factors causing pathomorphological changes in internal organs tissues in an experiment. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 114–122. DOI: 10.21668/health.risk2021.2.11.eng

Получена: 21.04.2021

Принята: 09.06.2021

Опубликована: 30.06.2021

УДК 614.71:612.017.1-053.6  
DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.12

Читать  
онлайн



Научная статья

## РИСК РАЗВИТИЯ СЕНСIBILИЗАЦИИ К ЭКОПОЛЛЮТАНТАМ У ПОДРОСТКОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ХИМИЧЕСКИМ ГРУЗОМ

Л.Б. Маснавиева, Н.В. Ефимова, И.В. Кудяева

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

*В настоящее время аллергические заболевания выявляются у 30 % населения, и их частота продолжает расти. В формировании аллергопатологии значимую роль играет загрязнение воздушной среды и поступление химических веществ в организм не только детей, но и их родителей, так как поллютанты способны выступать в качестве аллергенов и сенсibilизирующих агентов.*

*Изучено влияние предгестационной экспозиции химическими веществами родительского поколения на сенсibilизацию у подростков, проживающих в условиях загрязнения воздушной среды.*

*У 115 подростков, родители которых работали во вредных условиях на предприятиях химического и нефте-химического комплексов, и у 244 школьников, чьи родители не имели производственного контакта с химическими веществами, изучены уровни общего иммуноглобулина Е и реакция торможения миграции лейкоцитов с формальдегидом и нитритом натрия. Каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от уровня ингаляционной химической нагрузки на организм школьников, обусловленной загрязнением атмосферного воздуха и воздушной среды помещений (с индексом опасности (НІ) нарушений иммунитета менее 2 и  $НІ \geq 2$ ).*

*В результате проведенных исследований установлено, что у подростков, чьи родители в предгестационный период работали на предприятиях химической и нефтехимической промышленности, чаще наблюдаются повышенные уровни IgE, а также изменение реакции торможения миграции лейкоцитов с формальдегидом, свидетельствующее о наличии сенсibilизации к данному соединению. В группе школьников с  $НІ < 2$  производственный контакт родителей с химическими соединениями увеличивал относительный риск формирования повышенных уровней IgE, их возникновения сенсibilизации в 2,5 раза. У старшеклассников с  $НІ \geq 2$ , родители которых работали на предприятиях химической промышленности, риск возникновения сенсibilизации к формальдегиду составил 2,3.*

**Ключевые слова:** предгестационное химическое воздействие, подростки, родители, сенсibilизация, иммуноглобулин Е, реакция торможения миграции лейкоцитов, загрязнение воздушной среды.

Последние десятилетия среди населения всего мира наблюдается активный рост аллергопатологии, которая отмечается у каждого третьего. Она ухудшает качество жизни населения и ложится тяжелым бременем на общество [1, 2]. Загрязнение воздушной среды играет значимую роль в формировании риска нарушения здоровья населения, а экополлутанты способны выступать в качестве аллергенов и сенсibilизирующих агентов и вызывать развитие аллергических заболеваний [3, 4]. Доказано, что загрязнение воздуха формальдегидом, бенз(а)пиреном, фенолом, диоксидом азота оказывает влияние на функционирование иммунной системы, вызывая увеличе-

ние синтеза провоспалительных цитокинов, снижение содержания IgA, повышение уровней специфических аутоантител, ингибирование гибели клеток по типу апоптоза и активации путем некроза, а также ассоциировано с аллергопатологией у взрослых и детей [5–8].

По данным санитарно-гигиенической оценки состояния воздушной среды предприятий химического производства в воздухе рабочей зоны выявлено наличие бутилового спирта, диметиламина, кобальт гидридотетракарбонила, метил-третбутилового эфира, оксида углерода, предельных углеводородов [9]. Химические соединения в воздушной среде рабочей зоны, даже в концентрациях, не превышающих ги-

© Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудяева И.В., 2021

**Маснавиева Людмила Борисовна** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене (e-mail: Masnavieva\_Luda@mail.ru; тел.: 8 (964) 657-11-62; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>).

**Ефимова Наталья Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований (e-mail: medecolab@inbox.ru; тел.: 8 (3955) 58-69-10; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>).

**Кудяева Ирина Валерьевна** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, заведующий клинико-диагностической лабораторией (e-mail: Kudaeva\_Irina@mail.ru; тел.: 8 (3955) 58-69-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>).

гигиенические нормативы, способны оказывать негативное воздействие на репродуктивное здоровье работающих на предприятиях химической отрасли [10].

В литературе представлены многочисленные данные о влиянии употребления алкоголя, курения и других негативных факторов в период беременности на здоровье последующего поколения [11–15]. В последние годы появилась информация об эпигенетическом трансгенеративном наследовании и его роли в адаптации и возникновении заболеваний у детей [16–18]. Выявлено, что химиотерапия при лечении рака у отцов будущего поколения вызывает модификации эпигенома сперматозоидов и предполагает возможную трансгенерационную передачу [19]. Также установлено, что интоксикация продуктами горения самцов и самок крыс до их спаривания вызывала изменения в поведении и развитии потомства [20], а работа родителей, в том числе отцов, во вредных условиях была ассоциирована с увеличением первичной заболеваемости, хронической патологии верхних дыхательных путей и частоты положительных проб к аллергенам у детей [21]. Показана высокая профессиональная обусловленность угрозы прерывания беременности, гестозов первой половины беременности, внутриутробной гипоксии и задержки развития плода у женщин, работающих на нефтеперерабатывающих предприятиях [10, 21].

**Цель исследования** – изучение влияния предгестационной экспозиции родителей химическими веществами на сенсibilизацию у подростков в условиях загрязнения воздушной среды.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на территориях двух промышленных городов Иркутской области с градообразующими предприятиями химической и нефтехимической промышленности. Обследование школьников проводилось в весенний период до начала цветения растений после анкетирования родителей (законных представителей) и подписания ими информированного согласия. Критериями включения в исследование являлись: постоянное проживание и обучение в общеобразовательных учебных учреждениях на изучаемой территории, возраст 14–17 лет, отсутствие признаков острых респираторных заболеваний на момент обследования.

Для оценки влияния экспозиции химическими соединениями родительского поколения в предгестационный период были использованы данные о профессиональных маршрутах работников и содержании загрязнителей в воздухе рабочей зоны. Информация о содержании химических соединений в воздушной среде была получена из информационных баз Роспотребнадзора Иркутской области, Росгидромета, а также материалов исследований, которые проведены сотрудниками ФГБНУ ВСИМЭИ и представлены в работах [5, 9, 22, 23]. В лонгитюдных исследованиях Н.М. Мешаковой с соавторами [22] показано, что в 1988–1994 гг. в воздухе рабочей зоны производства винилхлорида концентрации некоторых загрязнителей значительно превышали

предельно допустимые. Так, содержание винилхлорида составляло 21,1–217 мг/м<sup>3</sup>, а дихлорэтана – 140,7–156,0 мг/м<sup>3</sup>, после модернизации оборудования (1995–2000 гг.) разовые концентрации этих веществ не превышали 1,8 ПДК [22]. За период с 2001 г. в производстве метилового спирта и метиламинов, бутиловых спиртов методом оксосинтеза, метил-третбутилового эфира концентрации диметиламина, метанола, бутанола, оксида углерода находились в диапазоне от 0,20 до 0,55; 1,0–11,0; 1,0–4,0; 4,4–10,0 мг/м<sup>3</sup> соответственно и не превышали ПДК [9]. Загрязнение атмосферы в изучаемых городах в период 1990–1995 гг. оценивалось как высокое. Без учета бенз(а)пирена индекс опасности (*HI*) нарушения здоровья населения составлял от 8 до 10,2, приоритетными поллютантами являлись: диоксид азота, сероводород, формальдегид. В 2015–2017 гг. *HI* достиг 15,9 [23].

При оценке химической ингаляционной нагрузки на организм подростков учитывали качество атмосферного воздуха и содержание поллютантов в воздухе помещений, поскольку, по данным опросника, они проводят дома и в школе большую часть времени (20–23 ч в сутки). При расчетах персонализированных *HI* нарушений в иммунной системе подростков использовали данные о содержании иммунотропных поллютантов в атмосферном воздухе, в воздухе жилых и учебных помещений, а также антропометрические и спирометрические параметры школьников, информацию об их режиме дня [24]. Наибольший вклад в формирование индивидуальных *HI* нарушений иммунитета вносил формальдегид, его максимальные уровни в учебных помещениях достигали 0,005 мг/м<sup>3</sup>, в жилых – 0,006 мг/м<sup>3</sup>, в атмосферном воздухе – 0,006 мг/м<sup>3</sup> (референтные уровни – 0,003 мг/м<sup>3</sup>) [5].

Среди обследованных школьников были выделены лица, чьи родители в производственной деятельности не имели контакта с химическими веществами. Они вошли в группу I (244 школьника). Подростки, родители которых работали во вредных условиях на предприятиях химического и нефтехимического комплексов, составили группу II (115 человек). Доли курящих подростков и лиц, подвергающихся пассивному курению, в группах I и II были сопоставимы (62,4 и 60,0 % соответственно). В соответствии со значениями *HI* нарушений в иммунной системе школьников, которые составили от 1,34 до 2,7, в каждой группе были выделены подгруппы: *a* и *b*. В подгруппы *I<sub>a</sub>* и *II<sub>a</sub>* вошли лица с *HI* < 2 (114 и 56 человек соответственно), в подгруппы *I<sub>b</sub>* и *II<sub>b</sub>* – подростки с *HI* ≥ 2 (130 и 59 человек соответственно) (рисунок).

Аллергическую настроенность и сенсibilизацию организма школьников к химическим соединениям оценивали по уровню общего иммуноглобулина Е (IgE) и индексу миграции (ИМ) в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с формальдегидом и нитритом натрия. Определение содержания IgE в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использова-



нием набора реагентов Total IgE («Хема», Германия). Референтными считали уровни 1,3–70,0 МЕд/мл. В РТМЛ использовали лейкоциты, выделенные из цельной крови. При проведении реакции хемотаксического фактора являлся формальдегид или нитрит натрия, положительным контролем – митоген фитогемагглютинин, интактным контролем – культуральная среда без добавления хемотаксиканта [5]. Референтными считали ИМ от 0,80 до 1,20.

При межгрупповом сравнении количественных показателей использовали *U*-критерий Манн – Уитни (результаты представлены в виде медианы (*Me*) и 25–75 квартилей (*LQ–UQ*)), для качественных показателей – критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса. Частота встречаемости признака в выборке рассчитана на 100 обследованных и представлена с 95%-ным доверительным интервалом (*CI*). Относительный риск оценивался по отношению шансов (*OR*) с 95 % *CI*. Критическим уровнем статистической значимости различий (*p*) являлось значение 0,05. Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0.

**Результаты и их обсуждение.** Межгрупповое сравнение средних уровней IgE выявило тенденцию к повышению во II группе. Анализ индексов миграции в РТМЛ с формальдегидом и нитритом натрия (ИМ<sub>ф</sub> и ИМ<sub>н</sub> соответственно) не выявил значимых

различий в зависимости от производственного контакта родителей с химическими веществами в период до рождения ребенка, как в группах в целом, так и в подгруппах с различным *HI* (табл. 1).

При оценке частот отклонений изучаемых показателей от референтных уровней установлено, что в группе с наследственным химическим отягощением повышенные уровни IgE выявлялись чаще, чем у сверстников, чьи родители не работали в контакте с химическими веществами (табл. 2). Эти различия также были значимы при сравнении

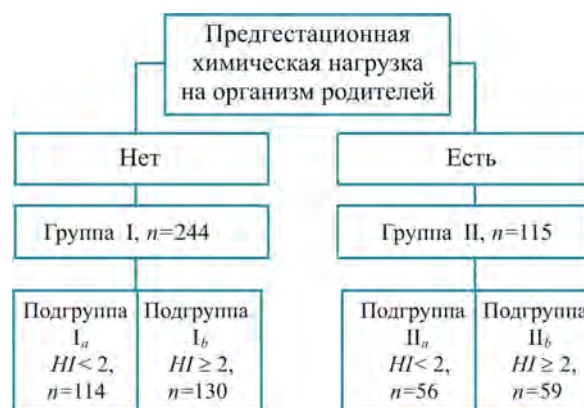


Рис. Дизайн исследования

Таблица 1

Показатели аллергической настроенности организма подростков с наследственным химическим грузом, проживающих в условиях загрязнения воздушной среды, *Me (LQ–UQ)*

Показатель	Подгруппа	Группа I	Группа II	<i>p</i>
IgE, МЕд/мл	Все	26,17 (4,11–66,03)	36,21 (7,37–93,58)	0,065
	<i>HI</i> < 2	24,11 (8,33–53,76)	33,76 (11,40–105,01)	0,610
	<i>HI</i> ≥ 2	27,04 (2,08–83,73)	36,78 (3,04–93,58)	0,489
ИМ <sub>ф</sub>	Все	0,97 (0,84–1,06)	0,92 (0,82–1,11)	0,508
	<i>HI</i> < 2	0,96 (0,76–1,10)	0,89 (0,54–0,96)	0,276
	<i>HI</i> ≥ 2	0,98 (0,85–1,05)	1,00 (0,82–1,13)	0,918
ИМ <sub>н</sub>	Все	0,97 (0,85–1,09)	0,93 (0,71–1,21)	0,661
	<i>HI</i> < 2	0,92 (0,74–0,98)	0,77 (0,58–0,97)	0,227
	<i>HI</i> ≥ 2	1,00 (0,86–1,14)	0,96 (0,82–1,29)	0,736

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий между группами I и II; ИМ<sub>ф</sub>, ИМ<sub>н</sub> – индекс миграции лейкоцитов в реакции торможения с формальдегидом и нитритом натрия соответственно.

Таблица 2

Частота отклонений показателей аллергической настроенности организма подростков от референтных уровней при наследственном химическом отягощении и загрязнении воздушной среды

Показатель	Подгруппа	Частота отклонений, на 100 обследованных [ <i>CI</i> ]		<i>p</i>
		Группа I	Группа II	
IgE, МЕд/мл	Все	22,22 [16,79–27,65]	39,13 [30,21–48,05]	0,001
	<i>HI</i> < 2	17,12 [10,11–24,12]	33,96 [25,27–42,66]	0,015
	<i>HI</i> ≥ 2	27,19 [15,21–39,17]	43,55 [31,21–55,89]	0,022
ИМ <sub>ф</sub>	Все	34,97 [27,15–42,78]	56,36 [43,26–69,47]	0,007
	<i>HI</i> < 2	37,14 [21,13–53,15]	62,50 [38,78–86,22]	0,083
	<i>HI</i> ≥ 2	34,26 [25,31–43,21]	53,85 [38,20–69,49]	0,028
ИМ <sub>н</sub>	Все	34,58 [25,57–43,59]	32,00 [19,07–44,93]	0,712
	<i>HI</i> < 2	40,00 [23,77–56,23]	37,50 [13,78–61,22]	0,892
	<i>HI</i> ≥ 2	24,73 [15,96–33,50]	29,41 [14,10–44,73]	0,649

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий между группами I и II; *CI* – 95%-ный доверительный интервал, ИМ<sub>ф</sub>, ИМ<sub>н</sub> – индекс миграции лейкоцитов в реакции торможения с формальдегидом и нитритом натрия соответственно.

Таблица 3

Относительный риск сенсibilизации и аллергической настроенности организма подростков при контакте родителей с химическими веществами

Показатель	Подгруппы	OR (CI)	$\chi^2$	p
IgE	Все	1,78 (1,07–2,95)	5,07	0,025
	HI<2	2,49 (1,17–5,29)	5,83	0,016
	HI≥2	1,37 (0,69–2,72)	0,79	0,375
ИМ <sub>ф</sub>	Все	2,43 (1,28–4,58)	7,72	0,006
	HI<2	2,82 (0,83–9,58)	2,85	0,166
	HI≥2	2,27 (1,08–4,77)	4,77	0,029
ИМ <sub>н</sub>	Все	1,14 (0,59–2,23)	0,15	0,695
	HI<2	0,90 (0,27–3,04)	0,03	0,866
	HI≥2	1,27 (0,53–3,04)	0,28	0,595

Примечание:  $\chi^2$  – значения критерия хи-квадрат, p – уровень статистической значимости различий по тесту  $\chi^2$ , OR (CI) – отношение шансов с 95%-ным доверительным интервалом, ИМ<sub>ф</sub>, ИМ<sub>н</sub> – индекс миграции лейкоцитов в реакции торможения с формальдегидом и нитритом натрия соответственно.

частоты повышенных уровней IgE в подгруппах школьников с различным уровнем ингаляционной нагрузки.

Также выявлены различия встречаемости сенсibilизации к формальдегиду в РТМЛ между группами I и II. При имеющемся наследственном химическом грузе частота отклонений ИМ от референтных уровней была выше. Среди подростков с HI<2 отмечена лишь тенденция к увеличению доли лиц с ИМ<sub>ф</sub>, выходящим за пределы референтного диапазона (подгруппа II<sub>а</sub> по сравнению с подгруппой I<sub>а</sub>). Среди старшеклассников с HI≥2 частота отклонений этого показателя у школьников с наследственным химическим грузом (подгруппа II<sub>б</sub>) была статистически значимо выше, чем у лиц без такового (подгруппа I<sub>б</sub>). Следует отметить, что среди отклонений ИМ от референтного диапазона наблюдались случаи как повышенной, так и пониженной реакции торможения (ИМ менее 0,8 и ИМ более 1,2 соответственно). При HI<2 в обеих подгруппах лиц с повышенной реакцией торможения с формальдегидом было в 3,2–4,0 раза больше (28,57 [13,60–43,54] % и 50,00 [40,57–59,43] % для подгрупп I<sub>а</sub> и II<sub>а</sub> соответственно), чем с пониженной реакцией (8,57 [0,00–17,85] % и 12,50 [6,26–18,74] %). С увеличением HI доля лиц с повышенной миграцией лейкоцитов в реакции с формальдегидом снижалась, как среди школьников без наследственного химического отягощения, так и с таковым (15,74 [0,00–33,59] % и 23,08 [9,85–36,30] % для подгрупп I<sub>б</sub> и II<sub>б</sub> соответственно), с пониженной реакцией миграции – увеличивалась (18,52 [0,00–37,55] % и 30,77 [16,28–45,25] % соответственно).

Частота отклонений ИМ<sub>н</sub> от референтных значений в подгруппах с различным HI нарушений иммунитета подростков в зависимости от наличия контакта родителей с химическими веществами не

различалась. Отклонения ИМ<sub>н</sub> от референтного интервала встречались у каждого третьего школьника в группах подростков с наследственным химическим грузом и у их сверстников без него, их частота в группах не различалась.

Повышенные уровни IgE и измененный ИМ в реакции с формальдегидом, частота которых была выше в подгруппах школьников, чьи родители работали в предгестационный период в контакте с химическими веществами, свидетельствуют о наличии у них сенсibilизации к формальдегиду, а также о более высоком риске развития аллергических заболеваний. Относительный риск повышения содержания IgE у подростков с наследственным химическим грузом в подгруппе с HI<2 превышал 1 и составил 2,5, в то время как в подгруппе с HI≥2 относительный риск составил 1,7, и его повышение не являлось статистически значимым (табл. 3).

В подгруппе школьников с HI<2 наличие у родителей производственного контакта с химическими соединениями в предгестационный период не влияло на риск возникновения сенсibilизации к формальдегиду. При этом более высокая ингаляционная нагрузка иммуотропными соединениями на организм подростков в сочетании с наследственным химическим отягощением обуславливала повышенный риск сенсibilизации к формальдегиду. Влияния производственного контакта родителей с химическими веществами на риск возникновения сенсibilизации к нитриту натрия не установлено.

Полученные нами данные свидетельствуют, что контакт родителей, в том числе отцов, с химическими веществами в период, предшествующий рождению обследованных детей, вызывает повышение риска аллергизации подростков. Это согласуется с результатами исследований, проведенных с участием работников производства резинотехнических изделий, а также тепличного производства, в котором применяются в качестве удобрений химические соединения [25, 26]. В этих работах установлено снижение неспецифической резистентности и защитно-адаптационных возможностей организма детей, а также повышение заболеваемости, в том числе аллергической природы. Кроме того, S.H. Arshad et al. [27] показали, что ингаляционное поступление химических соединений на организм матерей или бабушек, обусловленное курением до беременности, ассоциировано с возникновением аллергических заболеваний у детей. Известно, что большинство аллергических заболеваний имеет IgE-зависимый механизм развития и сопровождается повышенным уровнем этого иммуноглобулина в сыворотке крови. При аллергопатологии имеет диагностическую значимость определение общего IgE, поскольку его содержание в большинстве случаев коррелирует с концентрацией аллерген-специфических IgE [28, 29]. При начальных признаках сенсibilизации к аллергенам, когда симптомы аллергической болезни еще отсутствуют, уже может



начаться образование специфических IgE [28]. Таким образом, повышенные уровни IgE свидетельствуют о наличии сенсibilизации с проявлениями аллергопатологии и без таковых. Относительный риск формирования повышенного содержания этого иммуноглобулина, превышающий единицу, указывает на значимую роль производственного контакта родителей с химическим фактором в развитии сенсibilизации организма их детей. Важно отметить, что в подгруппе подростков с  $HI < 2$  относительный риск формирования повышенных уровней IgE, обусловленный предгестационным контактом родителей с химическими веществами, был выше, чем у школьников с  $HI \geq 2$ . Это обусловлено тем, что рост доли лиц с повышенным уровнем IgE в зависимости от ингаляционной нагрузки иммуотропными соединениями на организм подростков в группах с наследственным химическим отягощением и без такового происходил неодинаково. В группе подростков без наследственного химического груза влияние загрязнения воздушной среды было выражено сильнее. Так, с повышением  $HI$  встречаемость высокого содержания IgE в группе I увеличилась в 1,6 раза (с 17 до 27 %,  $p=0,126$  при сравнении подгрупп  $I_a$  и  $I_b$ ), в группе II – в 1,3 раза (с 34 до 43 %,  $p=0,187$  при сравнении подгрупп  $II_a$  и  $II_b$ ). Следует отметить, что сочетание двух факторов риска (предгестационный контакт родителей с химическими веществами и  $HI$  нарушений иммунитета, равный 2 и выше) вызвало значимое повышение  $OR$  (2,54 (1,19–5,40),  $\chi^2=6,03$ ,  $p=0,015$ ).

Известно, что сенсibilизирующими агентами могут являться как аллергены биологической природы (перхоть и шерсть домашних животных, клещи домашней пыли, пыльца растений и грибов), так и химические загрязнители (озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым и другие) [30]. Поэтому при развитии сенсibilизации к формальдегиду играть роль может как наследственное химическое отягощение, так и повышенный уровень загрязнения воздушной среды иммуотропными химическими соединениями. Установлено, что увеличение химической ингаляционной нагрузки на организм подростков не вызвало повышение  $OR$  изменений ИМ в РТМЛ с формальдегидом в группах I и II (0,88 (0,40–1,95) и 0,75 (0,24–2,4) соответственно), но риск возникновения сенсibilизации к формальдегиду повышался только в условиях повышенной ингаляционной нагрузки иммуотропными соединениями ( $HI \leq 2$ ). Выявленное нами увеличение риска сенсibilизации к формальдегиду согласуется с результатами исследований, показавших, что среди подростков, проживаю-

щих в городах с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, частота положительных кожных проб к бытовым, эпидермальным и пылевым аллергенам выше у тех, чьи родители работали с производственными вредностями химической природы [22]. Химическое предгестационное воздействие относится к эпигенетическим факторам, и может проявляться в изменении уровня метилирования определенных участков ДНК генов, ассоциированных с развитием аллергических заболеваний. Так, установлено, что уровни метилирования ДНК в промоторе нейропептида S-рецептор 1, который связан с развитием астмы и аллергии, были ассоциированы не только с наличием аллергии у родителей и их детей, но и с воздействием окружающей среды [27]. Полученные результаты указывают на влияние эпигенетических факторов в развитии сенсibilизации к формальдегиду у подростков в условиях неблагоприятного воздействия загрязнения воздушной среды иммуотропными соединениями.

**Выводы.** В результате проведенных исследований установлено, что у подростков, чьи родители в предгестационный период работали на предприятиях химической и нефтехимической промышленности, чаще наблюдаются повышенные уровни IgE в сыворотке крови, а также изменение РТМЛ с формальдегидом, свидетельствующее о сенсibilизации к данному соединению. В группе школьников, проживающих в условиях умеренного загрязнения атмосферного воздуха веществами с иммуотропным действием ( $HI < 2$ ), предгестационный производственный контакт родителей с химическими соединениями увеличивал относительный риск формирования повышенных уровней IgE, возникновения сенсibilизации и аллергопатологии в 2,5 раза. У старшеклассников, подвергающихся ингаляционному воздействию на уровне  $HI \geq 2$ , родители которых работали на предприятиях химической промышленности, риск возникновения сенсibilизации к формальдегиду составил 2,3. Таким образом, ингаляционная химическая нагрузка иммуотропными соединениями на организм подростков и производственный контакт с химическими веществами в предгестационный период у их родителей обуславливает повышенный риск возникновения сенсibilизации и аллергических заболеваний.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках финансового обеспечения государственного задания и собственных средств ФГБНУ «Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований».

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

### Список литературы

1. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Назарова Е.В. Окружающая среда и аллергия // Медицинский оппонент. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 12–17.
2. Simon D. Recent Advances in Clinical Allergy and Immunology // Int Arch Allergy Immunol. – 2018. – Vol. 177, № 4. – P. 324–333. DOI: 10.1159/000494931

3. Пути совершенствования организации здравоохранения в условиях растущих экологических вызовов безопасности жизни и здоровью населения / А.И. Вялков, И.П. Бобровницкий, Ю.А. Рахманин, А.Н. Разумов // *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2017. – № 1. – С. 24–41.
4. Трифонова Т.А., Марцев А.А. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения Владимирской области // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 14–18.
5. Индивидуальная экспозиционная нагрузка формальдегидом и сенсибилизация организма подростков / Л.Б. Маснабиева, И.В. Кудасва, Н.В. Ефимова, О.М. Журба // *Экология человека*. – 2017. – № 6. – С. 3–8.
6. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / A. Hajat, M. Allison, A.V. Diez-Roux, N.S. Jenny, N.W. Jorgensen, A.A. Szpiro, S. Vedal, J.D. Kaufman // *Epidemiology*. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 310–320. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000267
7. Influence of indoor formaldehyde pollution on respiratory system health in the urban area of Shenyang, China / L. Zhai, J. Zhao, B. Xu, Y. Deng, Z. Xu // *Afr. Health Sci*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 137–143. DOI: 10.4314/ahs.v13i1.19
8. Иммуногенетические маркеры у населения южных регионов Сибири, подвергающихся воздействию техногенных факторов / О.В. Долгих, К.Г. Старкова, А.В. Кривцов, О.А. Казакова, А.А. Мазунина // *Якутский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 66, № 2. – С. 53–55.
9. Тараненко Н.А., Мешакова Н.М., Шаяхметов С.Ф. Оценка санитарно-гигиенического состояния воздуха рабочей зоны химических производств предприятия нефтехимической отрасли Восточной Сибири // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2014. – Т. 97, № 3. – С. 66–71.
10. Оценка уровня гинекологической заболеваемости, этиологически обусловленная воздействием на работниц токсических веществ / О.В. Сивочалова, М.К. Гайнуллина, А.Х. Якупова, Л.К. Каримова, А.Р. Ирмякова // *Медицина труда и экология человека*. – 2015. – № 2. – С. 33–38.
11. Абатуров А.Е. Влияние экзогенных факторов на геномный импринтинг. 2. Влияние вредных привычек родителей на геномный импринтинг потомков // *Здоровье ребенка*. – 2016. – Т. 74, № 6. – С. 115–120. DOI: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82143
12. Воздействие табачного дыма на потомство крыс Вистар / Л.А. Пущкарева, Е.А. Васильева, И.В. Михайлова, И.В. Мирошниченко // *Российский иммунологический журнал*. – 2016. – Т. 10 (19), № 3. – С. 340–342.
13. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis / B.R. Joubert, J.F. Felix, P. Yousefi, K.M. Bakulski, A.C. Just, C. Breton, S.E. Reese, C.A. Markunas [et al.] // *Am. J. Hum. Genet*. – 2016. – Vol. 98, № 4. – P. 680–696. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019
14. Maternal Stress During Pregnancy and Allergic Diseases in Children During the First Year of Life / K. Smejda, K. Polanska, D. Merecz-Kot, A. Krol, W. Hanke, J. Jerzynska, W. Stelmach, P. Majak, I. Stelmach // *Respir. Care*. – 2018. – Vol. 63, № 1. – P. 70–76. DOI: 10.4187/respcare.05692
15. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence / J.D. Thacher, O. Gruziova, G. Pershagen, Å. Neuman, M. van Hage, M. Wickman, I. Kull, E. Melén, A. Bergström // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 39–48. DOI: 10.1111/all.12792
16. Morgan H.L., Watkins A.J. Transgenerational Impact of Environmental Change // *Adv. Exp. Med. Biol*. – 2019. – № 1200. – P. 71–89. DOI: 10.1007/978-3-030-23633-5\_4
17. Lane M., Robker R.L., Robertson S.A. Parenting from before conception // *Science*. – 2014. – Vol. 345 (6198). – P. 756–760. DOI: 10.1126/science.1254400
18. Pre-Conception War Exposure and Mother and Child Adjustment 4 Years Later / A. Shachar-Dadon, N. Gueron-Sela, Z. Weintraub, A. Maayan-Metzger, M. Leshem // *J. Abnorm. Child. Psychol*. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 131–142. DOI: 10.1007/s10802-016-0153-9
19. Tremblay A., Beaud H., Delbès G. Transgenerational impact of chemotherapy: Would the father exposure impact the health of future progeny? // *Gynecol Obstet Fertil Senol*. – 2017. – Vol. 45, № 11. – P. 609–618. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.09.004
20. Экспериментальная оценка влияния дыма лесных пожаров на репродуктивную функцию мелких млекопитающих и их потомство / В.А. Вокина, М.А. Новиков, А.Н. Алексеенко, Л.М. Соседова, Е.А. Капустина, Е.С. Богомолова, Т.А. Елфимова // *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология*. – 2019. – Т. 29. – С. 88–98.
21. Фесенко М.А., Сивочалова О.В., Федорова Е.В. Профессиональная обусловленность заболеваний репродуктивной системы у работниц, занятых во вредных условиях труда // *Анализ риска здоровью*. – 2017. – № 3. – С. 92–100. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.11
22. Влияние экспозиционных химических нагрузок на показатели здоровья у работников современного производства поливинилхлорида / Н.М. Мешакова, С.Ф. Шаяхметов, Е.П. Лемешевская, О.М. Журба // *Гигиена и санитария*. – 2019. – Т. 98, № 10. – С. 1074–1078.
23. Ефимова Н.В., Абраматец Е.А., Тихонова И.В. Влияние химического фактора на здоровье детей с учетом ранних этапов онтогенеза // *Гигиена и санитария*. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 83–86.
24. Маснабиева Л.Б., Кудасва И.В., Ефимова Н.В. Уровни специфических аутоантител и риски формирования патологических процессов в условиях ингаляционного воздействия химических веществ // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 106–110.
25. Хакимова Р.Ф., Даутов Ф.Ф., Юсупова Н.З. Изучение аллергической заболеваемости детей работниц различных отраслей народного хозяйства // *Гигиена и санитария*. – 2007. – № 2. – С. 58–60.
26. Эрднеева Н.В., Даутов Ф.Ф. Аллергическая заболеваемость детей работниц производства резинотехнических изделий // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 4–1. – С. 163–166.

27. Arshad S.H., Karmaus W., Zhang H., Holloway J.W. Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 139, № 2. – P. 415–421. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.002
28. Инфекционная и неинфекционная сенсibilизация больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, В.Г. Тимчик, К.В. Негруца, В.И. Голубева, Е.В. Горюнова, Т.С. Разумовская, И.В. Бируля [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 6. – С. 39–53.
29. Новикова Т.П., Доценко Э.А. Диагностическая ценность определения общих IgE при респираторной аллергии // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 40–50.
30. Трухан Д.И., Наталья В.Б., Валентина А.А. Актуальные аспекты диагностики и лечения atopической бронхиальной астмы // Терапия. – 2017. – Т. 18, № 8. – С. 53–62.

Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудяева И.В. Риск развития сенсibilизации к экопoллютантам у подростков с наследственным химическим грузом // Анализ риска здоровья. – 2021. – № 2. – С. 123–131. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.12

UDC 614.71:612.017.1-053.6

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.12.eng



Research article

## RISK OF SENSITIZATION TO ECOPOLLUTANTS IN TEENAGERS WITH INHERITED CHEMICAL BURDEN

L.B. Masnavieva, N.V. Efimova, I.V. Kudaeva

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 12a the 3rd micro-district, Angarsk, 665827, Russian Federation

*At present allergic diseases are detected in 30% people and their frequency is only growing. A significant role in allergic pathology occurrence belongs to ambient air contamination and chemicals being introduced not only into children's bodies, but their parents' ones as well since pollutants can act as allergens and sensitizing agents.*

*Our research goal was to examine influence exerted by parents' pre-gestation exposure to chemicals on sensitization among teenagers living in an area where ambient air was contaminated.*

*We examined overall immunoglobulin E contents and leukocytes migration inhibition test with formaldehyde and sodium nitrite in 115 teenagers whose parents worked under adverse working conditions at chemical and petrochemical enterprises and in 244 schoolchildren whose parents didn't have any occupational contacts with chemicals. Each group was divided into sub-groups depending on inhalation chemical burden on schoolchildren's bodies caused by ambient air contamination and contaminated air indoors (with hazard index (HI) for immune disorders being lower than 2 and  $HI \geq 2$ ).*

*The research allowed establishing that teenagers whose parents had worked at chemical and petrochemical enterprises during a pre-gestation period had elevated IgE contents more frequently as well as changes in leukocytes migration inhibition test with formaldehyde; it indicated there was sensitization to this chemical. Parents' occupational contacts with chemicals led to an increase in relative risks of elevated IgE contents and 2.5 times higher sensitization among schoolchildren with  $HI < 2$ . Risk that sensitization to formaldehyde might occur was equal to 2.3 among senior schoolchildren with  $HI \geq 2$  whose parents worked at chemical enterprises.*

**Key words:** pre-gestation chemical exposure, teenagers, parents, sensitization, immunoglobulin E, leukocytes migration inhibition test, ambient air contamination.

© Masnavieva L.B., Efimova N.V., Kudaeva I.V., 2021

**Lyudmila B. Masnavieva** – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher at the laboratory for immunological, biochemical, molecular and genetic research in hygiene (e-mail: Masnavieva\_Luda@mail.ru; tel.: +7 (964) 657-11-62; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>).

**Natalia V. Efimova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Laboratory for Ecological and Hygienic Research (e-mail: medecolab@inbox.ru; tel.: +7 (3955) 58-69-10; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>).

**Irina V. Kudaeva** – Associate Professor, Deputy Director for Research, Head of the clinical and diagnostic laboratory (e-mail: Kudaeva\_Irina@mail.ru; tel.: +7 (3955) 58-69-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>).

## References

1. Il'ina N.I., Luss L.V., Nazarova E.V. Environment and allergies. *Meditinskii opponent*, 2019, vol. 6, no. 2, pp. 12–17 (in Russian).
2. Simon D. Recent Advances in Clinical Allergy and Immunology. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, vol. 177, no. 4, pp. 324–333. DOI: 10.1159/000494931
3. Vyalkov A.I., Bobrovnikskii I.P., Rakhmanin Yu.A., Razumov A.N. Ways of improving the health organization in the conditions of growing ecological challenges of life safety and population health. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*, 2017, no. 1, pp. 24–41 (in Russian).
4. Trifonova T.A., Martsev A.A. Assessment of the impact of air pollution on population morbidity rate in the Vladimir region. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 4, pp. 14–18 (in Russian).
5. Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Efimova N.V., Zhurba O.M. Individual exposure load of formaldehyde and adolescents' organism sensibilization. *Ekologiya cheloveka*, 2017, no. 6, pp. 3–8 (in Russian).
6. Hajat A., Allison M., Diez-Roux A.V., Jenny N.S., Jorgensen N.W., Szpiro A.A., Vedal S., Kaufman J.D. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Epidemiology*, 2015, vol. 26, no. 3, pp. 310–320. DOI: 10.1097/EDE.000000000000026
7. Zhai L., Zhao J., Xu B., Deng Y., Xu Z. Influence of indoor formaldehyde pollution on respiratory system health in the urban area of Shenyang, China. *Afr Health Sci*, 2013, vol. 13, no. 1, pp. 137–143. DOI: 10.4314/ahs.v13i1.1
8. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Kazakova O.A., Mazunina A.A. Immunogenetic markers of the Siberia southern regions' population under the exposure of technogenous factors. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*, 2019, vol. 66, no. 2, pp. 53–55 (in Russian).
9. Taranenko N.A., Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F. Assessment the sanitary-hygienic conditions of workplace air in chemical productions of petrochemical industry in eastern Siberia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2014, vol. 97, no. 3, pp. 66–71 (in Russian).
10. Sivochalova O.V., Gainullina M.K., Yakupova A.Kh., Karimova L.K., Irmyakova A.R. Evaluation of the level of gynecological morbidity, etiological caused by the impact on workers of toxic substances. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2015, no. 2, pp. 33–38 (in Russian).
11. Abaturov A.E. Influence of Exogenous Factors on Genomic Imprinting. 2. Effect of Bad Habits of Parents on Genomic Imprinting of the Descendants. *Zdorov'e rebenka*, 2016, vol. 74, no. 6, pp. 115–120. DOI: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82143
12. Pushkareva L.A., Vasil'eva E.A., Mikhailova I.V., Miroshnichenko I.V. Exposure to tobacco smoke offspring of rats Wistar. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2016, vol. 10 (19), no. 3, pp. 340–342 (in Russian).
13. Joubert B.R., Felix J.F., Yousefi P., Bakulski K.M., Just A.C., Breton C., Reese S.E., Markunas C.A. [et al.]. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am. J. Hum. Genet.*, 2016, vol. 98, no. 4, pp. 680–696. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019
14. Smejda K., Polanska K., Merecz-Kot D., Krol A., Hanke W., Jerzynska J., Stelmach W., Majak P., Stelmach I. Maternal Stress During Pregnancy and Allergic Diseases in Children During the First Year of Life. *Respir. Care.*, 2018, vol. 63, no. 1, pp. 70–76. DOI: 10.4187/respcare.05692
15. Thacher J.D., Gruziova O., Pershagen G., Neuman Å., van Hage M., Wickman M., Kull I., Melén E., Bergström A. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy*, 2016, vol. 71, no. 2, pp. 39–48. DOI: 10.1111/all.12792
16. Morgan H.L., Watkins A.J. Transgenerational Impact of Environmental Change. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, no. 1200, pp. 71–89. DOI: 10.1007/978-3-030-23633-5\_4
17. Lane M., Robker R.L., Robertson S.A. Parenting from before conception. *Science*, 2014, vol. 345 (6198), pp. 756–760. DOI: 10.1126/science.1254400
18. Shachar-Dadon A., Gueron-Sela N., Weintraub Z., Maayan-Metzger A., Leshem M. Pre-Conception War Exposure and Mother and Child Adjustment 4 Years Later. *J. Abnorm. Child. Psychol.*, 2017, vol. 45, no. 1, pp. 131–142. DOI: 10.1007/s10802-016-0153-9
19. Tremblay A., Beaud H., Delbès G. Transgenerational impact of chemotherapy: Would the father exposure impact the health of future progeny? *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.*, 2017, vol. 45, no. 11, pp. 609–618. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.09.004
20. Vokina V.A., Novikov M.A., Alekseenko A.N., Sosodova L.M., Kapustina E.A., Bogomolova E.S., Elfimova T.A. Experimental evaluation of effect of wildfire smoke exposure on reproductive function of small mammals and their offspring. *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya. Ekologiya*, 2019, vol. 29, pp. 88–98 (in Russian).
21. Fesenko M.A., Sivochalova O.V., Fedorova E.V. Occupational reproductive system diseases in female workers employed at workplaces with harmful working conditions. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 3, pp. 92–100. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.11.eng
22. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., Lemeshevskaya E.P., Zhurba O.M. Score exposition of chemical loads and their association with occupational risks in the modern manufacture of polyvinyl chloride. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 10, pp. 1074–1078 (in Russian).
23. Efimova N.V., Abramats E.A., Tikhonova I.V. The impact of the chemical factor on children's health with account of the early stages of ontogenesis. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 6, pp. 83–86 (in Russian).
24. Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Efimova N.V. The levels of specific autoantibodies and risks for the formation of pathological processes in conditions of inhalation exposure to chemicals. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 7, pp. 106–110 (in Russian).

25. Khakimova R.F., Dautov F.F., Yusupova N.Z. Study of allergic morbidity in children of female workers from various fields of national economy. *Gigiena i sanitariya*, 2007, no. 2, pp. 58–60 (in Russian).
26. Erdneeva N.V., Dautov F.F. Allergic disease of children of working women of rubber manufacture. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2012, no. 4–1, pp. 163–166 (in Russian).
27. Arshad S.H., Karmaus W., Zhang H., Holloway J.W. Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2017, vol. 139, no. 2, pp. 415–421. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.002
28. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Timchik V.G., Negrutsa K.V., Golubeva V.I., Gorovneva E.V., Razumovskaya T.S., Birulya I.V. [et al.]. Infectious and noninfectious sensibilization of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*, 2015, no. 6, pp. 39–53 (in Russian).
29. Novikova T.P., Dotsenko E.A. Diagnostic value of determination of total IGE in respiratory allergy. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 40–50 (in Russian).
30. Trukhan D.I., Natal'ya V.B., Valentina A.A. Actual aspects of diagnosis and treatment of atopic bronchial asthma. *Terapiya*, 2017, vol. 18, no. 8, pp. 53–62 (in Russian).

**Funding.** The study was financially supported within the State Task and by funds belonging to the Eastern Siberian Institute for Medical and Ecological Research.

*Masnavieva L.B., Efimova N.V., Kudaeva I.V. Risk of sensitization to ecopollutants in teenagers with inherited chemical burden. Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 123–131. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.12.eng*

Получена: 02.03.2021

Принята: 04.06.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

## САМОУБИЙСТВА ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ – СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТ СРЕДИ ТРЕХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ ОБЩЕЙ ЧИСЛЕННОСТЬЮ 9,2 МЛН ЧЕЛОВЕК

**В.А. Розанов<sup>1,2</sup>, Н.В. Семенова<sup>2</sup>, Ю.Г. Каменщиков<sup>3</sup>, А.Я. Вукс<sup>2</sup>, В.В. Фрейзе<sup>2</sup>,  
Л.В. Малышко<sup>2</sup>, С.Е. Захаров<sup>4</sup>, А.Ю. Каменщиков<sup>3</sup>, В.Д. Исаков<sup>5,6</sup>, Г.Ф. Кривда<sup>7,8</sup>,  
О.Д. Ягмуров<sup>6</sup>, Н.Г. Незнанов<sup>2,9</sup>**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Набережная Макарова, 6

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

<sup>3</sup>Республиканская клиническая психиатрическая больница, Россия, 426054, г. Ижевск, ул. 30 лет Победы, 100

<sup>4</sup>Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, Украина, 65000, г. Одесса, ул. Дворянская, 2

<sup>5</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>6</sup>Бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Екатерининский проспект, 10

<sup>7</sup>Одесский национальный медицинский университет, Украина, 65026, г. Одесса, Валиховский переулок, 2

<sup>8</sup>Одесское областное судебно-медицинское бюро, Украина, 65026, г. Одесса, Валиховский переулок, 4

<sup>9</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

*Есть наблюдения, что сразу после введения всеобъемлющих карантинных мер увеличения числа суицидов не произошло, но ситуация по мере развития волн пандемии остается неясной.*

*В связи с этим оценены риски суицида в разнородных группах населения на протяжении 2020 г., то есть от начала пандемии до разветвления второй волны.*

*Анализировались данные о завершённых суицидах в г. Санкт-Петербурге, Удмуртской Республике (Россия) и Одесской области (Украина), всего 6375 случаев, принадлежащих населению общим числом 9216 тыс. человек за период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2020 г. Доверительные интервалы частот по месяцам (на 100 тыс. населения) в 2020 г. рассчитывались по Уилсону и сравнивались со средними за 2016–2019 гг.*

*На фоне наиболее жестких карантинных мер во всех трех группах населения наблюдалось снижение частоты завершённых суицидов, которое к середине лета сменялось нормализацией или временным подъемом. На фоне второй волны пандемии изменения были разнонаправленными, в частности, в Санкт-Петербурге наблюдалось еще одно снижение к концу года, наиболее выраженное и статистически значимое среди мужчин, в то время как в Удмуртии и Одесской области наблюдались кратковременные подъемы.*

*Сравнение популяций с исходно различным уровнем суицидов подтверждает, что сразу после начала кризиса суицидальное поведение населения снижается, однако в ответ на вторую волну пандемии можно ожидать как снижений, так и подъемов суицидов, что требует активизации мер профилактики.*

**Ключевые слова:** самоубийства, суицидальное поведение, пандемия, большие группы населения, мужчины и женщины, оценка частот, расчет доверительных интервалов, различные периоды эпидемического процесса.

© Розанов В.А., Семенова Н.В., Каменщиков Ю.Г., Вукс А.Я., Фрейзе В.В., Малышко Л.В., Захаров С.Е., Каменщиков А.Ю., Исаков В.Д., Кривда Г.Ф., Ягмуров О.Д., Незнанов Н.Г., 2021

**Розанов Всеволод Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения; главный научный сотрудник (e-mail: v.rozanov@spbu.ru; тел.: 8 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9641-7120>).

**Семенова Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-организационной и методической работе (e-mail: mnoma@mail.ru, тел.: 8 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>).

**Каменщиков Юрий Георгиевич** – кандидат медицинских наук, главный врач (e-mail: rkpbl@yandex.ru; тел.: 8 (3412) 58-47-76; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3361-344X>).

**Вукс Александр Янович** – главный специалист (e-mail: a.ja.vuks@gmail.com; тел.: 8 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6700-0609>).

**Фрейзе Виктория Васильевна** – младший научный сотрудник (e-mail: v.freize@mail.ru; тел.: 8 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1677-0694>).

**Мальшико Лариса Владимировна** – младший научный сотрудник (e-mail: lora5497@yandex.ru; тел.: 8 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5470-4359>).

**Захаров Сергей Евгеньевич** – соискатель кафедры клинической психологии (e-mail: zagar7@rambler.ru; тел.: +38 (048) 776-07-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0506-9093>).

**Каменщиков Александр Юрьевич** – врач-психиатр (e-mail: kamigma@yandex.ru.; тел.: 8 (3412) 58-47-76; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7813-7336>).

**Исаков Владимир Дмитриевич** – профессор кафедры судебной медицины, заведующий отделом по управлению качеством экспертной работы (e-mail: profivd@mail.ru; тел.: 8 (812) 544-17-17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0093-1230>).

**Кривда Григорий Федорович** – заведующий кафедрой судебной медицины; директор (e-mail: smeomo@ukr.net; тел.: +38 (048) 723-24-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3701-4724>).

**Ягмуров Оразмурад Джумаевич** – директор (e-mail: sudmed@bsme.spb.ru; тел.: 8 (812) 544-17-17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0200-8474>).

**Незнанов Николай Григорьевич** – директор; заведующий кафедрой психиатрии (e-mail: spbinstb@bekhterev.ru; тел.: 8 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>).

С того момента, как 11 марта 2020 г. генеральный директор ВОЗ объявил вспышку новой коронавирусной инфекции (возбудитель 2019-nCoV, более известный как COVID-19) «чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение», т.е. пандемией [1], прошло более года. За этот период в мире заболели в общей сложности 128 млн человек и умерли 2,79 млн (по данным на 1 апреля 2020 г.) [2]. За этот же год, если исходить из оценок, также принадлежащих ВОЗ, покончили с собой около 0,8 млн человек [3]. В то же время многие суицидологи в разных странах сходятся в том, что эта цифра занижена (мнения здесь разнятся) на 30 % или более, так что она, скорее всего, ближе к миллиону [4–6]. В России специалисты в области демографии считают, что в номенклатуре причин смерти среди «самоповреждений с неопределенными намерениями» или среди неточно обозначенных состояний в отдельных регионах может скрываться даже больший процент неучтенных суицидов [7, 8]. Более того, по оценкам ВОЗ, примерно в 10 раз больше людей попытались покончить с собой за истекший год, что дает в мировом масштабе цифру в 10 млн или более [3]. Все это говорит о том, что проблема самоубийств намного шире и значительнее, чем это обычно воспринимается в общественном сознании (и даже среди профессионалов), если опираться только на цифры смертности.

Проблема самоубийств приобрела новое звучание во время пандемии, которая заострила множество проблем в экономике, политике и здравоохранении во всем мире. Наиболее яркими особенностями этой пандемии стали не сверхвысокая смертность (порядка 2,18 % в мировом масштабе, что намного меньше некоторых инфекций), и даже не исключительно высокая заболеваемость, а невероятное по интенсивности медийное и информационное сопровождение эпидемического процесса и всего, что с ним связано, включая меры противодействия инфекции. Глобальный характер заболевания, всеобщая доступность и навязчивость информации, ежедневные сводки о числе заболевших и умерших, сообщения о недостаточных возможностях системы здравоохранения и сроч-

ные меры, принимаемые правительствами, телевизионные картинки с пациентами в реанимационных отделениях в тяжелом состоянии – стали частью жизни. Все это в сочетании с довольно жесткими ограничительными мерами, внедренными в большинстве стран, было справедливо оценено как серьезная угроза психическому здоровью больших контингентов населения и потенциальная опасность в плане повышения уровня самоубийств [9–11].

Действительно, проведенные «по горячим следам» исследования (в основном интернет-срезы) во многих странах продемонстрировали, что среди широких слоев населения, а также среди врачей, студентов и некоторых других категорий, в частности среди лиц с уже имеющимися проблемами психического здоровья, непосредственно в период строгой изоляции имели место высокие показатели стресса, тревоги и депрессии [12–14]. Единой методологии при этом выработано не было, и даже несмотря на использование стандартизованных инструментов, цифры распространенности существенно различались (от 10–15 до 45–50 %) в зависимости от страны, контекста, методики вовлечения респондентов и т.д. [12–14]. Более объективные лонгитюдные исследования, позволяющие проследить динамику до и на фоне волн пандемии на одном и том же контингенте показали, что уровень депрессии на самом деле мало изменился, в то время как тревога среди населения действительно увеличилась почти вдвое (с 13 до 24 %), особенно у женщин, молодежи и у лиц с низким социоэкономическим статусом [15].

В то же время анализ ситуации в 21 стране показал, что в период самых жестких карантинных мер (апрель–май 2020 г.) и первой волны (до сентября 2020 г.) число случаев самоубийств либо не возросло, либо в значительной части случаев даже снизилось [16]. Наши наблюдения тоже показали, что непосредственно после «предъявления» внешнего глобального стрессора, представляющего собой экзистенциальную угрозу, произошло кратковременное снижение суицидального поведения в городской популяции [17]. Это можно рассматривать как эффект объединения социума перед лицом опасно-

сти и, как следствие, активизации адаптивных (витальных) тенденций в противовес дезадаптивным (антивитальным) [16, 17].

Однако это не должно стать основанием для самоуспокоения, более того, по мере того как пандемия разворачивается в виде нескольких волн, происходят изменения в стиле жизни и степени переживаемого стресса, нарастают не только тревога или депрессия, но и агрессия (что можно наблюдать по некоторым признакам протестного движения в странах с длительными и жесткими карантинными мерами). На этом фоне опасения относительно роста суицидов только усиливаются, причем в группу риска попадает все больше людей. С одной стороны, это все население, испытывающее проблемы и фрустрации из-за изменений стиля жизни, разрушенных планов, семейных сложностей, дистанционного образования детей и т.д. С другой стороны, это те, кто переболел инфекцией, – их число постоянно растет, и этот контингент вызывает наибольшую тревогу. У многих переболевших могут оставаться хронические последствия в виде неврологических, психиатрических и психологических проявлений – ПТСР, депрессия, диссомния, снижение работоспособности и психосоматические симптомы, причиной которых может быть перенесенный стресс и биологические факторы, например хроническое воспаление в нервной ткани [18, 19]. Все эти проявления могут усиливать суицидальный риск. Еще одной дополнительной группой риска являются пациенты с уже имеющимися нарушениями психического здоровья – для них эта ситуация означает не столько ухудшение симптомов, сколько невозможность порой получить помощь в полном объеме. Наблюдения показывают, что обращаемость в психиатрические службы сразу после начала пандемии упала – это можно трактовать и как то, что психиатрические проблемы «уходят на второй план», и как тревожный сигнал того, что значительная часть пациентов предоставлена сама себе, и что проблемы накапливаются [20].

Все это заставляет более внимательно относиться к проблеме суицидального поведения населения, оценить риски на основе детального и массового анализа смертности, в том числе с учетом динамики заболеваемости и ограничительных мер. Данные соображения послужили основанием для настоящего исследования, в котором мы попытались охватить как можно большие контингенты разнородного населения, поскольку на «больших цифрах», как правило, легче заметить неслучайные тенденции или по крайней мере оценить реальность тех опасений, которые высказываются в профессиональных кругах.

**Материалы и методы.** В нашем распоряжении имеются данные о численности завершенных суицидов для следующих групп населения: г. Санкт-Петербург (Российская Федерация), общая численность населения на 1 января 2021 г. – 5368 тыс. человек, Республика Удмуртия (Российская Федера-

ция), общая численностью населения – 1493 тыс. человек, и Одесская область (Украина), общая численность населения – 2355 тыс. человек, что суммарно составляет 9216 тыс. человек. Географически эти три региона на карте образуют почти равнобедренный треугольник – Одесса и Санкт-Петербург находятся практически на одном меридиане (30° в.д.), только Санкт-Петербург намного севернее, в то время как центр Удмуртии, г. Ижевск, расположен существенно восточнее (53° в.д.), и занимает промежуточное положение по широте. Плотность населения Санкт-Петербурга с учетом географических границ города – 3730 человек на км<sup>2</sup>, плотность населения Одесской области – 71 человек на км<sup>2</sup>, Удмуртской Республики – 35 человек на км<sup>2</sup>. По национальному составу среди населения Санкт-Петербурга резко преобладают русские (92,5), на втором месте – украинцы (1,5 %), ряд других национальностей представлены долями менее 1 %. В Удмуртской Республике русские составляют 62,2 %, удмурты – 28,0 %, татары – 6,7 %, остальные национальности представлены долями менее 1 %. В Одесской области, по последним данным, проживают украинцы (62,8 %), русские (20,7 %), болгары (10,1 %), молдаване (5 %), гагаузы (1,1 %), остальные национальности имеют каждая менее 1 %. В климатическом отношении Санкт-Петербург характеризуется умеренно континентальным, отчасти умеренно морским климатом, Одесская область – влажным умеренно континентальным в сочетании с теплым морским, а Республика Удмуртия находится в зоне внутриконтинентального климата, для которого характерны жаркое лето и холодные многоснежные зимы.

Оперативные данные о самоубийствах в формате «дата смерти, пол, возраст, способ самоповреждения» получены из Санкт-Петербургского городского бюро судебно-медицинской экспертизы и Одесского областного судебно-медицинского бюро, данные по Республике Удмуртия предоставлены руководством Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ Удмуртской Республики. Данные о численности населения получены из официальных источников (Росстат, главное управление статистики по Одесской области). Исходные данные о завершенных суицидах (по годам) представлены для Удмуртии за период с 1955 по 2020 г., для Одесской области за период с 2001 по 2020 г., для Санкт-Петербурга за период с 2016 по 2020 г. Оперативные данные (по месяцам, с датой смерти) представлены для всех трех групп населения за период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2020 г.

Расчет частот осуществлялся на 100 тысяч населения в год или месяц, в зависимости от целей сопоставительного анализа, для расчета доверительных интервалов относительных частот использовался метод Уилсона [21]. Анализ изменений на фоне пандемии осуществлялся с помощью упрощенного приема excess mortality, который предусматривает



сравнение частоты в индексном году со средними значениями частот за четыре предыдущих года [22]. Результаты влияния пандемии представляли графически в виде разницы частот в месяц, полученных путем усреднения данных за 2016–2019 гг., и частот в месяц за 2020 г. Расчет доверительных интервалов разницы частот также осуществлялся по методу Уилсона. Значимыми считали отличия, при которых не наблюдалось пересечения доверительного интервала разницы частот с нулевой линией за 2016–2019 гг. За этот период в базе данных по Удмуртии обработано 2316 случаев, по Одесской области – 2282 случая, по Санкт-Петербургу – 1777, всего 6375 случаев. Соотношение «мужчины / женщины» для трех групп населения, вошедших в исследование, за этот период составило для Удмуртии 5,00, для Одесской области – 4,50, для Санкт-Петербурга – 2,87. Сведения о динамике заболеваемости COVID-19 взяты из источников [23, 24].

**Результаты и их обсуждение.** На предварительном этапе мы проследили изменения относительных частот суицидов в год за последние 10 лет (с 2011 по 2020 г.) в Республике Удмуртия и Одесской области, а также за последние пять лет (с 2016 по 2020 г.) в г. Санкт-Петербурге (рис. 1). Как видно из представленных графиков, несмотря на явные различия в абсолютных величинах, во всех трех группах населения суициды демонстрируют понижающий тренд. В Удмуртии наблюдается снижение с 47,1 в 2011 г. до 28,4 в 2020 г., в Одесской области – соответственно с 25,9 до 18,3, значения в Санкт-Петербурге – с 7,2 до 6,1 за последние пять лет. При этом интересно, что кривые по Удмуртии и Одесской области почти повторяют друг друга, корреляция составляет 0,963 при  $p = 0,00001$  (коэффициент корреляции Спирмена). В то же время для этих двух групп населения наметился небольшой подъем в 2020 г., чего не наблюдалось в Санкт-Петербурге.

Поскольку желательно сравнивать между собой только городское население, эти показатели были рассчитаны отдельно для городов Ижевска, Одессы и Санкт-Петербурга в сопоставимых временных рамках (рис. 2). Как видно из представленных данных, в период с 2016 г. по 2020 г. в Санкт-Петербурге частоты были самыми низкими (7,2–5,9 на 100000 в год), в Одессе – примерно в 1,5 раза выше, а в Ижевске – в 2,5 раза выше. Различия частот между всеми тремя городами в каждом году были статистически значимы.

На рис. 3–5 представлены разности относительных помесечных частот за 2020 г. и средних за 2016–2019 гг. с доверительным интервалом этой разности. Как видно из рис. 3, в Санкт-Петербурге сразу после объявления пандемии и введения в действие жестких карантинных мер (март–апрель) произошло снижение частоты суицидов относительно средних, наиболее выраженное в апреле (на 24,4 % – с 0,6376,  $CI\ 95\ %\ 0,5391–0,7542$ , до 0,4821,  $CI\ 95\ %\ 0,3290–0,7064$ ). В дальнейшем последовал подъем

в июне (на 13,5 %), после чего частоты в течение июля–сентября оставались ниже средних (в сентябре – на 21,6 %). Далее, после подъема в октябре, индексы продолжили снижаться, достигнув минимума в декабре (снижение на 37,7 %, с 0,5954,  $CI\ 95\ %\ 0,5005–0,7084$ , до 0,3708,  $CI\ 95\ %\ 0,2401–0,5758$ ).

Как видно из рис. 3, в Санкт-Петербурге снижение частоты после объявления пандемии наблюдалось и среди мужчин, и среди женщин, после чего последовали небольшие подъемы в мае (мужчины) и июне (женщины). Однако в октябре–декабре наметились различия: если среди женщин индексы колебались вокруг нулевой линии, то среди мужчин после подъема в октябре наблюдалось заметное снижение на 45,1 % в ноябре и на 44,1 % в декабре, причем в последнем случае оно может быть расценено как значимое (снижение с 1,0260 до 0,5731, разность  $-0,4529$  ( $CI\ 95\ %\ -0,7745–0,0230$ )).

Суицидальная активность населения во время развертывания первой волны пандемии в Удмуртской Республике и в Одесской области в принципе однотипна с тем, что наблюдалось в Санкт-Петербурге, однако с некоторыми отличиями (рис. 4, 5). Так, среди всего населения значения частот в первой половине года были ниже обычных для этого периода, наибольшее снижение в Удмуртии было на 27,8 % (с 3,0432,  $CI\ 95\ %\ 2,6341–3,5158$ , до 2,1968;  $CI\ 95\ %\ 1,5656–3,0875$ ) в мае, в Одесской области – на 22,2 %, также в мае. В июне – июле в Удмуртии наблюдался небольшой подъем (максимально на

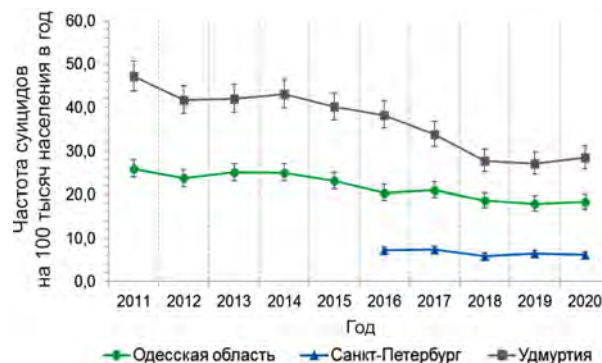


Рис. 1. Динамика среднегодовых индексов суицидов в исследованных группах населения за период с 2011 по 2020 г.

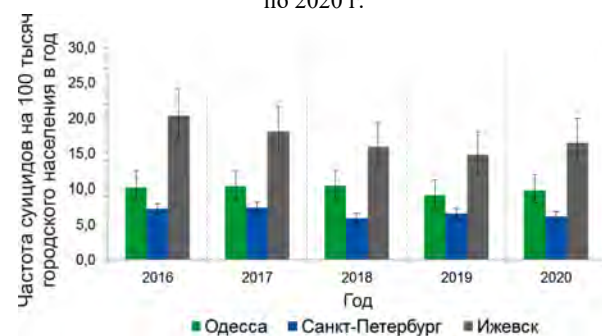


Рис. 2. Соотношение среднегодовых индексов суицидов среди городского населения за период с 2016 по 2020 г.

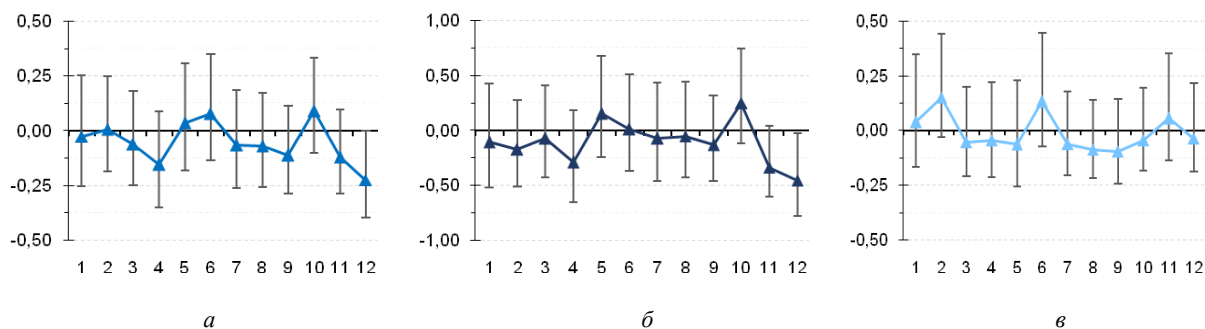


Рис. 3. Отклонения частот суицидов в г. Санкт-Петербурге (*а* – все население; *б* – мужчины; *в* – женщины) в месяц в 2020 г. от средней за 2016–2019 гг. и их доверительные интервалы

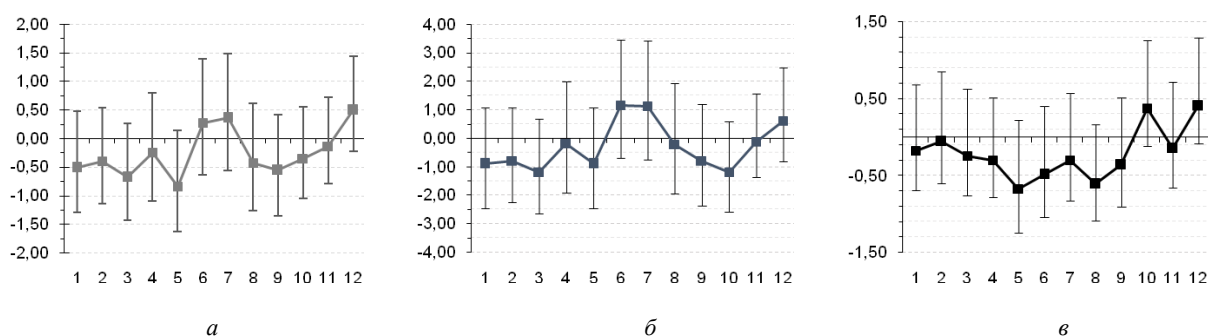


Рис. 4. Отклонения частот суицидов в Удмуртской Республике (*а* – все население; *б* – мужчины; *в* – женщины) в месяц в 2020 г. от средней за 2016–2019 гг. и их доверительные интервалы

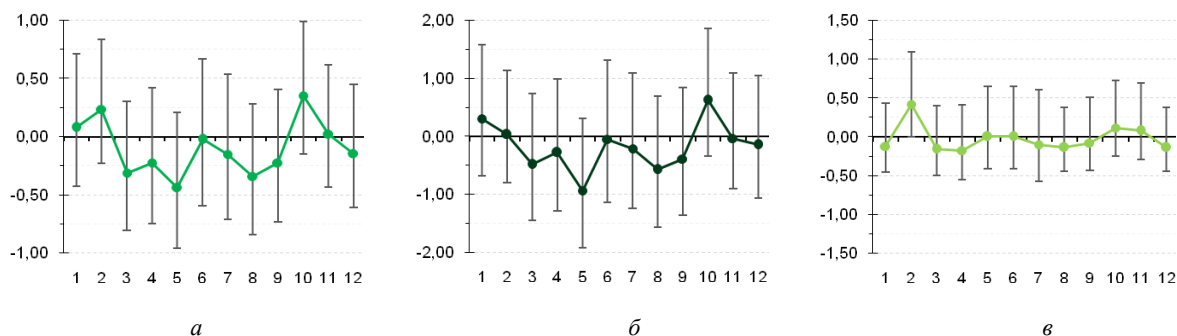


Рис. 5. Отклонения частот суицидов в Одесской области (*а* – все население; *б* – мужчины; *в* – женщины) в месяц в 2020 г. от средней за 2016–2019 гг. и их доверительные интервалы

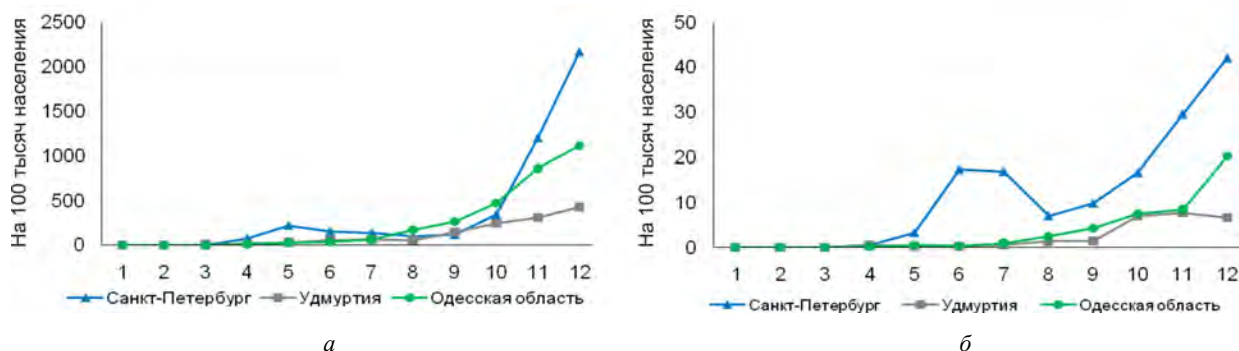


Рис. 6. Заболеваемость (*а*) и смертность (*б*) от COVID-19 среди исследованных контингентов, на 100 тысяч населения в месяц в 2020 г.

Т а б л и ц а

Максимальный размах изменений частот суицидов среди мужской и женской популяции в исследованных группах населения, %

Регион	Мужчины			Женщины		
	минимум	максимум	размах	минимум	максимум	размах
Санкт-Петербург	-45,1	+35,6	80,7	-39,2	+79,7	118,9
Одесская область	-26,9	+28,4	55,3	-30,1	+111,5	141,6
Удмуртская Республика	-27,4	+22,8	50,2	-62,2	+101,5	163,7

12,2 %), в то время как в Одесской области – всего лишь возвращение к средним за предыдущие годы. В дальнейшем в Удмуртии наблюдалось повторное снижение осенью (наибольшее в сентябре – на 19,9 %, в Одесской области – в августе на 19,2 %). В Удмуртии второй пик пришелся на декабрь (подъем на 29,1 %), в Одесской области – на октябрь (на 28,3 %). Таким образом, в Одесской области ситуация в конце года аналогична таковой в Санкт-Петербурге, в то время как в Удмуртии отличается своеобразием – пик запаздывает, а снижение в конце года не наблюдается (см. рис. 4, 5).

Во всех трех группах населения кривые изменений частот всего населения близки по направленности к кривым, характеризующим мужскую его часть, что объясняется значительным преобладанием мужских завершенных суицидов над женскими в абсолютных цифрах. Иными словами, картину изменений всего населения формируют преимущественно мужчины, женщины вносят количественно меньший вклад. При этом кривые женской популяции отличаются своеобразием и, на первый взгляд, меньшей выраженностью колебаний<sup>1</sup>. Однако если оценить максимальные и минимальные отклонения показателей в 2020 г. от усредненных индексов за 2016–2019 гг. в процентах, то размах колебаний оказывается более выраженным среди женщин (в 1,5–3,0 раза). Это наблюдается во всех трех группах населения с некоторыми различиями между группами – чем выше смертность от суицидов в целом, тем меньше размах среди мужчин и больше среди женщин (таблица). Обращает на себя внимание также то, что подъемы частот среди женщин были намного больше, чем снижения, в то время как среди мужчин они были примерно равными.

При рассмотрении динамики заболеваемости и смертности от COVID-19 во всех трех регионах (рис. 6) видно, что в Санкт-Петербурге кривые характеризовались более выраженной первой волной и в целом гораздо более высокими показателями в пересчете на 100 тысяч населения. Показатели в Удмуртской Республике можно охарактеризовать как наиболее благополучные, Одесская область в этом отношении занимает промежуточное положение.

Основной результат, полученный нами в данном исследовании, сводится к тому, что в первые месяцы после начала пандемии, то есть в период жестких карантинных мер, частота суицидов во всех трех исследованных группах населения не возросла, как это часто предсказывалось, наоборот, наблюдалась тенденция к снижению. Далее, в летние месяцы, на фоне начавшегося снижения заболеваемости и, как тогда казалось многим, стабилизации ситуации, наблюдался небольшой подъем или возврат ожидаемого уровня. Эти изменения были довольно однотипными во всех трех группах. После этого, в конце 2020 г., то есть на фоне второй волны, которая была намного более выраженной, чем первая, последовали разнонаправленные колебания. Так, в Санкт-Петербурге и в Одесской области (где заболеваемость была высокой) наблюдалось снижение в декабре, в то время как в Удмуртии, на фоне меньшей заболеваемости, отмечен подъем. Следует отметить, что колебания индексов в общей популяции были в пределах 30–40 % и не достигали статистической достоверности.

Аналогичное снижение суицидальной активности населения во время первой волны было отмечено в ряде стран и регионов, в частности в Новом Южном Уэльсе (Австралия), в провинциях Альберта и Британская Колумбия (Канада), в Чили, в г. Лейпциге (Германия), в Японии, Новой Зеландии и Южной Корее; в штатах Калифорния, Массачусетс, Иллинойс и Техас (США), а также в Эквадоре. Снижение составляло от 6 до 50 %, на уровне отдельных территорий оно не всегда было статистически подтверждено, но при суммарной оценке всех групп населения и использовании методов анализа временных рядов было статистически доказано [16]. Отдельно сообщалось о снижении в Норвегии, Перу, в Австрии (Тироль) и в Японии [25–28]. Необходимо отметить, что в работе [16] снижение наблюдалось только в 12 из 21 исследованных популяций, в ряде стран и городов заметных изменений не было, а в ряде регионов Европы (Коринтия в Австрии и административный округ Кельна в Германии), а также в Бразилии (г. Ботукато), в штате Нью-Джерси и в Пуэрто-Рико наблюдался небольшой подъем (на 10–20 %) [16].

<sup>1</sup> Графики на рис. 3–5 для мужчин и женщин, учитывая различия в абсолютных цифрах, для удобства восприятия представлены с различными масштабами осей.

Нужно подчеркнуть, что процитированное выше и наиболее полное на данный момент исследование по данной теме прицельно анализирует ситуацию за относительно короткий период: с момента объявления мирового локдауна, то есть с марта до июля 2020 г. [16]. Нужно также упомянуть короткое исследование в России, охватывающее данные по пяти субъектам Федерации (Краснодарский край, Забайкальский край, Республика Башкортостан, Удмуртская Республика и Белгородская область), в котором авторы сравнили число случаев в апреле 2019 г. и в апреле 2020 г., везде они наблюдали снижение числа самоубийств [29]. В то же время, в Японии после снижения на 14 % в первые шесть месяцев 2020 г. уже в октябре во время второй волны пандемии индекс увеличился на 16 %, причем больше среди женщин (на 37 %) и подростков (на 49 %) [30, 31]. Наши наблюдения на настоящий момент являются более продолжительными и охватывают весь 2020 г., они показывают, что изменения во время второй волны могут быть разнонаправленными. В Санкт-Петербурге и Одесской области, в частности, с началом второй волны совпадают подъемы, после чего следует снижение, в Удмуртии подъем суицидов запаздывает по отношению к росту заболеваемости.

Таким образом, проведенное нами исследование выявило довольно близкие тенденции в трех относительно слабо взаимосвязанных популяциях. Эти тенденции близки к тем, которые выявлены в более масштабных исследованиях, подтверждая их основные выводы относительно снижения суицидов во время первой волны, и одновременно позволяют заметить реакцию на более поздние события второй волны пандемии. Следует отметить, что ранее нами довольно подробно охарактеризована ситуация в г. Одессе и Одесской области на значительных временных промежутках, она характеризуется типичными чертами (в сельской местности больше, чем в городе, среди мужчин в 4–5 раз выше, чем у женщин) [32–34]. Самоубийства в Удмуртской Республике также были предметом рассмотрения, для этого региона характерны высокие индексы, превышающие средние для России, особенно в сельской местности, населенной в основном коренным удмуртским населением, а также среди женщин в городской черте [35–37]. При этом самоубийства в Санкт-Петербурге за последние годы в статистическом плане на уровне всего населения детально не анализировались, углубленный анализ касался только молодежи<sup>2</sup>.

Тот факт, что тенденции, особенно в первые месяцы после объявления пандемии, оказались однотипными в мегаполисе Северо-Западного региона, с высоким уровнем урбанизации, в южном регионе, исторически близком к Санкт-Петербургу (заселе-

ние причерноморских степей активизировалось после взятия Измаила, а Одесса как город возникла в результате имперского проекта Екатерины II в конце XVIII в.), а также в исторически более традиционном восточном регионе, история которого связана с Казанским ханством, а развитие началось еще в XVI в., говорит о единстве факторов, влияющих на разнородное население в условиях пандемии. Эти факторы, скорее всего, связаны с ощущением опасности и кризисной ситуации. Несмотря на культурные, национальные и экономические различия, различную степень урбанизации, плотность населения, географические и климатические влияния, они оказывают унифицирующее действие. При этом просматривается определенная связь с волнами пандемии – их появление приводит к изменениям суицидальной активности населения в основном в сторону кратковременного снижения, с последующим возвратом к ожидаемым значениям или подъемом, в зависимости от региона. Что касается степени урбанизации, то недавнее исследование из Японии показало, что суицидальные мысли во время пандемии (август – сентябрь 2020 г., интернет-опрос) ассоциированы со степенью урбанизации и низким качеством условий проживания в большей степени, чем с заболеваемостью в данном регионе [38]. Наши данные противоречат этому положению, что может быть связано с разными подходами к оценке качества условий проживания и особенностями японской культуры.

Ряд исследований из других стран и регионов также указывают на близкие по направленности изменения суицидального поведения населения на ранних этапах пандемии. Так, в США на фоне общего повышения смертности населения на 17,7 % в 2020 г., выявлено снижение числа суицидов на 5,6 % [39]. Наблюдается снижение не только завершенных суицидов, но и суицидальных попыток и других самоповреждений. По данным обращений в отделения неотложной помощи 23 крупных больниц в 10 странах (Великобритания, Шотландия, Ирландия, Италия, Венгрия, Сербия, Турция, Оман и ОАЭ), охватывающих население 31,2 млн человек с примерно 200 тысяч обращений в год, было выявлено, что во время жесткого локдауна (март–апрель 2020 г.) обращаемость детей и подростков по поводу любых самоповреждений и психических нарушений снизилась на 33 % [40]. Однако одновременно при этом выявилось увеличение случаев серьезных самоповреждений (с использованием потенциально летального способа, или с медицинскими последствиями, требующими пребывания в стационаре не менее 72 ч) [40].

Большой интерес представляет сравнение выраженности колебаний суицидального поведения мужчин и женщин, особенно с учетом степени ур-

<sup>2</sup> Шамкова С.В. Социальные характеристики суицидов в молодежной среде Санкт-Петербурга: автореф. дис. ... канд. социол. наук. – СПб., 2006. – 24 с.

банизации и национально-культурных различий между группами населения. В данной работе единственное статистически значимое событие – снижение частоты среди мужчин в Санкт-Петербурге на фоне второй волны пандемии на 45 %. В то же время среди женщин колебания как в сторону повышения, так и понижения были намного более выраженными и достигали 100 % и более, однако оставаясь незначимыми. Во многих работах авторы указывают на более высокие показатели нарушений психологического благополучия среди женщин во время пандемии [12–15], а также отмечают, что вслед за снижением в первые месяцы именно среди женщин можно было заметить наибольшее повышение частоты суицидов [17, 30]. В нашей культуре, как и во многих других, традиционная роль женщины как хранительницы домашнего очага является защитным фактором в отношении самоубийства [41], тем не менее нужны более детальные исследования, которые прояснили бы, в какой мере этот фактор продолжает свое влияние в таких неординарных условиях, которые диктует пандемическая ситуация.

Пандемия как кризис мирового масштаба создала уникальную ситуацию, позволяющую оценить не только динамику заболеваемости и эффективность мер вакцинирования, но и психологическое состояние и суицидальное поведение больших масс населения в условиях глобальной внешней угрозы. Все эти показатели, а также риски с ними связанные, важно оценивать с учетом ограничительных мер, смертности от инфекции, а также мер, направленных на компенсацию падения экономики и роста безработицы. С этих позиций понимание тенденций суицидального поведения в различных странах, различных групп населения, представленных разным

этническим составом, с географическими и иными отличиями, представляется важным как для мониторинга, так и для выработки адекватных рекомендаций по превенции при таких глобальных кризисах. По результатам данного исследования пока преждевременно говорить о связи суицидального поведения с заболеваемостью и волнами пандемии, нужны более прицельные исследования с использованием анализа динамических рядов, что также является предметом нашего внимания. Несмотря на отсутствие четких представлений об этих взаимосвязях, мы считаем, что уже сегодня следует ориентироваться на имеющиеся рекомендации по адаптации мер превенции в условиях пандемии, которые недавно опубликованы [42–44]. Наиболее актуальными из них, по нашему мнению, являются меры образовательного характера, повышающие информированность населения и врачей первичного звена относительно проблемы суицидов, а также меры организационного характера, улучшающие коммуникацию внутри системы медицинской помощи, повышение качества учета завершенных суицидов и нефатальных самоповреждений и внедрение более эффективных практик психосоциальной помощи лицам, совершившим суицидальные попытки.

**Ограничения.** Настоящее исследование основано на подходе, который не позволяет оценить влияние преобладающего тренда или сезонных колебаний. В исследование вошли всего три относительно несвязанные группы населения.

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

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

### Список литературы

1. Хронология действий ВОЗ по борьбе с COVID-19 [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline> (дата обращения: 28.03.2021).
2. Weekly Operational Update on COVID-19 [Электронный ресурс] // World health organization. – 2021. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---29-march-2021> (дата обращения: 28.03.2021).
3. Вопросы здравоохранения. Самоубийства [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/topics/suicide/ru/> (дата обращения: 04.03.2021).
4. Sainsbury P., Jenkins J.S. The accuracy of officially reported suicide statistics for purposes of epidemiological research // J. Epidemiol. Commun. Health. – 1982. – Vol. 36, № 1. – P. 43–48. DOI: 10.1136/jech.36.1.43
5. Rockett I.R. Counting suicides and making suicide count as a public health problem // Crisis. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 227–230. DOI: 10.1027/0227-5910/a000071
6. Katz C., Bolton J., Sareen J. The prevalence rates of suicide are likely underestimated worldwide: why it matters // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. – 2016. – Vol. 51. – P. 125–127. DOI: 10.1007/s00127-015-1158-3
7. Факторы искажения структуры причин смерти трудоспособного населения России / А.Е. Иванова, Т.П. Сабгайда, В.Г. Семенова, В.Г. Запороженко, Е.В. Землянова, С.Ю. Никитина // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – Т. 32, № 4. – С. 1–2.
8. Смертность трудоспособного населения России от суицидов: официальные и реальные уровни / В.Г. Семенова, А.Е. Иванова, Т.П. Сабгайда, Г.Н. Евдокушкина // II Всероссийский демографический форум с международным участием: материалы формула. – М., 2020. – С. 70–73.
9. Psychosoziale Folgen von Quarantänemaßnahmen bei schwerwiegenden Coronavirus-Ausbrüchen: ein Rapid Review / S. Röhr, F. Müller, F. Jung, C. Apfelbacher, A. Seidler, S.G. Riedel-Heller // Psychiatr Prax. – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 179–189. DOI: 10.1055/a-1159-5562
10. Brown S., Schuman D.L. Suicide in the time of COVID-19: A perfect storm // J. Rural. Health. – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 211–214. DOI: 10.1111/jrh.12458

11. Adaptation of evidence-based suicide prevention strategies during and after the COVID-19 pandemic / D. Wasserman, M. Iosue, A. Wuestefeld, V. Carli // *World Psychiatry*. – 2020. – Vol. 19. – P. 294–306. DOI: 10.1002/wps.20801
12. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review / J. Xiong, O. Lipsitz, F. Nasric, L. Lui, H. Gill, L. Phan, D. Chen-Li, M. Iacobucci [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2020. – Vol. 277. – P. 55–64. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.001
13. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, A. Hosseini-Far, R. Jalali, A. Vaisi-Raygani, S. Rasoulopoor, M. Mohammadi, S. Rasoulopoor, B. Khaledi-Paveh // *Globalization and Health*. – 2020. – Vol. 16. – P. 57 DOI: 10.1186/s12992-020-00589-w
14. Vindegaard N., Benros M.T. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – Vol. 89. – P. 531–542. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
15. Mental health before and during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts / A. Kwong, R. Pearson, M. Adams, K. Northstone, K. Tilling, D. Smith, N. Timpson // *Br. J. Psychiatry*. – 2020. – P. 1–10. DOI: 10.1192/bjp.2020.242
16. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries / J. Pirkis, A. John, S. Shin, M. DelPozo-Banos, V. Arya, P. Analuisa-Aguilar, M.J. Spittal // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8, № 7. – P. 579–588. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00091-2
17. Suicides in the COVID-19 pandemic – are we well informed regarding current risks and future prospects? / V.A. Rozanov, N.V. Semenova, A.Ya. Vuks, V.V. Freize, V.D. Isakov, O.D. Yagmurov, N.G. Neznanov // *Consortium Psychiatricum*. – 2021. – Vol. 2, № 1. – P. 32–39. DOI: 10.17816/CP56
18. Cabrera M.A., Karamsetty L., Simpson S.A. Coronavirus and Its Implications for Psychiatry: A Rapid Review of the Early Literature // *Psychosomatics*. – 2020. – Vol. 61, № 6. – P. 607–615. DOI: 10.1016/j.psych.2020.05.018
19. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors / M.G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte, S. Poletti, B. Vai, I. Bollettini, F. Benedetti // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 89. – P. 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
20. Pandemics and pre-existing mental illness: A systematic review and meta-analysis / K. Neelam, V. Duddu, N. Anyim, J. Neelam, S. Lewis // *Brain Behav. Immun. Health*. – 2021. – Vol. 10, № 100177. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100177
21. Гржибовский А. М. Доверительные интервалы для частот и долей // *Экология человека*. – 2008. – Т. 5. – С. 57–60.
22. Viglione G. The true tall of the pandemic // *Nature*. – 2020. – Vol. 585. – P. 22–24.
23. Коронавирус: дашборд [Электронный ресурс] // Yandex DataLens Public. – URL: [https://datalens.yandex/7o7is1q6ikh23?tab=X1&utm\\_source=cbscenarios&state=70a061de11642](https://datalens.yandex/7o7is1q6ikh23?tab=X1&utm_source=cbscenarios&state=70a061de11642) (дата обращения: 04.03.2021).
24. Коронавирус в Одесской области [Электронный ресурс] // Минфин. – URL: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/odesskaya/> (дата обращения: 04.03.2021).
25. Qin P., Mehlum L. National observation of death by suicide in the first 3 months under COVID-19 pandemic // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2021. – Vol. 143, № 1. – P. 92–93. DOI: 10.1111/acps.13246
26. Calderon-Anyosa R.J.C., Kaufman J.S. Impact of COVID-19 lockdown policy on homicide, suicide, and motor vehicle deaths in Peru // *Preventive Medicine*. – 2021. – Vol. 143. – P. 106331. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106331
27. Deisenhammer E.A., Kemmler G. Decreased suicide numbers during the first 6 months of the COVID-19 pandemic // *Psychiatry Research*. – 2021. – Vol. 295. – P. 113623. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113623
28. Ueda M., Nordström R., Matsubayashi T. Suicide and mental health during the COVID-19 pandemic in Japan // *medRxiv*. – 2020. – P. 21. DOI: 10.1101/2020.10.06.20207530
29. Суициды в период пандемической самоизоляции / З.И. Кекелидзе, Б.С. Положий, Е.О. Бойко, В.В. Васильев, Е.М. Евтушенко, Ю.Г. Каменщиков, В.А. Руженков, В.В. Руженкова [и др.] // *Российский психиатрический журнал*. – 2020. – № 3. – С. 4–13.
30. Tanaka T., Okamoto S. Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan // *Nat. Hum. Behav.* – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. 229–238. DOI: 10.1038/s41562-020-01042-z
31. Assessment of Suicide in Japan During the COVID-19 Pandemic vs Previous Years / H. Sakamoto, M. Ishikane, C. Ghaznavi, P. Ueda // *JAMA Netw. Open*. – 2021. – Vol. 4, № 2. – P. e2037378. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37378
32. Захаров С.Е., Розанов В.А. Динамика самубийств и суицидальных попыток в Одессе в 2001–2008 гг. – первые признаки влияния мирового кризиса? // *Медицина психологии*. – 2009. – Т. 4, № 4 (16). – С. 38–47.
33. Суициды и суицидальные попытки среди детей и подростков в г. Одессе в 2002–2010 гг. / В.А. Розанов, В.В. Валиев, С.Е. Захаров, П.Н. Жужуленко, Г.Ф. Кривда // *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. – 2012. – № 1 (28). – С. 53–61.
34. Данные мониторинга суицидальных попыток и завершенных суицидов в г. Одессе / В.Е. Захаров, В.А. Розанов, Г.Ф. Кривда, П.Н. Жужуленко // *Суицидология*. – 2012. – № 4. – С. 3–10.
35. Положий Б.С., Лазебник А.И. Особенности суицидального поведения сельского населения Удмуртии // *Российский психиатрический журнал*. – 2006. – № 5. – С. 17–21.
36. Попов А.В. Смертность от внешних причин среди сельского населения Удмуртской Республики // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2011. – Т. 6, № 22. – С. 7.
37. Положий Б.С., Васильев В.В. Эпидемиология женского суицида (на материале крупного промышленного города) // *Психическое здоровье*. – 2009. – Т. 7, № 9 (40). – С. 28–32.
38. Urbanization level and neighborhood deprivation, not COVID-19 case numbers by residence area, are associated with severe psychological distress and new-onset suicidal ideation during the COVID-19 pandemic / R. Okubo, T. Yoshioka, T. Nakaya, T. Hanibuchi, H. Okano, S. Ikezawa, T. Tabuchi // *J. Affect. Disord.* – 2021. – Vol. 287. – P. 89–95. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.028

39. Ahmad F.B., Anderson R.N. The leading causes of death in the US for 2020 // JAMA. – 2021. – Vol. 11, № 325 (18). – P. 1829–1830. DOI: 10.1001/jama.2021.5469
40. Pandemic-related emergency psychiatric presentations for self-harm of children and adolescents in 10 countries (PREP-kids): a retrospective international cohort study / D. Ougrin, B. Wong, M. Vaezinejad, P.L. Plener, T. Mehdi, L. Romaniuk, S. Landau // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. – 2021. – № 7. – P. 1–13. DOI: 10.1007/s00787-021-01741-6
41. Watson P. Explaining rising mortality among men in Eastern Europe // Social Science & Medicine. – 1995. – Vol. 41, № 7. – P. 923–934. DOI: 10.1016/0277-9536(94)00405-i
42. Adaptation of evidence-based suicide prevention strategies during and after the COVID-19 pandemic / D. Wasserman, M. Iosue, A. Wuestefeld, V. Carli // World Psychiatry. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 294–306. DOI: 10.1002/wps.20801
43. Розанов В.А. Насущные задачи в сфере суицидальной превенции в связи с пандемией COVID-19 // Суицидология. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 39–52.
44. Protocol for Responding to Global and Cross-National Public Health Emergencies and Natural Disasters // International Association for Suicide Prevention (IASP). – 2020. – P. 18

*Самоубийства во время пандемии – сравнение частот среди трех групп населения общей численностью 9,2 млн человек / В.А. Розанов, Н.В. Семенова, Ю.Г. Каменщиков, А.Я. Вукс, В.В. Фрейзе, Л.В. Малышко, С.Е. Захаров, А.Ю. Каменщиков, В.Д. Исаков, Г.Ф. Кривда, О.Д. Ягмуров, Н.Г. Незнанов // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 132–144. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.13*

UDC 616.89-008 + 616.9

DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.13.eng



Research article

## SUICIDES DURING THE COVID-19 PANDEMIC: COMPARING FREQUENCIES IN THREE POPULATION GROUPS, 9.2 MILLION PEOPLE OVERALL

**V.A. Rozanov<sup>1,2</sup>, N.V. Semenova<sup>2</sup>, Yu.G. Kamenshchikov<sup>3</sup>, A.Ya. Vuks<sup>2</sup>, V.V. Freize<sup>2</sup>, L.V. Malyshko<sup>2</sup>, S.E. Zakharov<sup>4</sup>, A.Yu. Kamenshchikov<sup>3</sup>, V.D. Isakov<sup>5,6</sup>, G.F. Krivda<sup>7,8</sup>, O.D. Yagmurov<sup>6</sup>, N.G. Neznakov<sup>2,9</sup>**

<sup>1</sup>Saint Petersburg University, 6 naberezhnaya Makarova Str., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>2</sup>V.M. Bekhterev's National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, 3 Bekhtereva Str., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

<sup>3</sup>Udmurtia Republican Clinical Psychiatric Hospital, 100 30 let Pobedy Str., Izhevsk, 426054, Russian Federation

<sup>4</sup>Odesa I.I. Mechnikov National University, 2 Dvoryanskaya Str., Odessa, 65000, Ukraine

<sup>5</sup>I.I. Mechnikov's North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>6</sup>St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination, 10 Ekaterininskiy Ave., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

<sup>7</sup>Odessa National Medical University, 2 Valikhovskiy lane, Odessa, 65026, Ukraine

<sup>8</sup>Odessa Regional Bureau of Forensic Medical Examination 4 Valikhovskii Str., Odessa, 65026, Ukraine

<sup>9</sup>Pavlov's First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

*There are observations that right after total quarantine measures were introduced, there was no growth in number of suicides, but a situation remains unclear when it comes down to new waves in the pandemic development.*

*Our research goal was to estimate risks of suicide in heterogeneous population groups in 2020, that is, from the pandemic start and up to the second wave rise.*

*We analyzed data on completed suicides in Saint Petersburg, Udmurtia Republic (Russia), and Odessa region (Ukraine), 6375 cases overall among population groups with total number of people being equal to 9,216 thousand starting from January 01, 2016 to December 31, 2020. Confidence intervals for frequencies as per months (per 100,000 people) in 2020 were calculated as per Wilson and compared with average ones calculated for 2016–2019.*



*There was a decrease in frequency of completed suicides in all three population groups during a period when the strictest quarantine measures were valid; by the mid-summer the trend normalized or there was even a slight increase. When the second pandemic wave came, changes were multidirectional; in particular, in Saint Petersburg there was another decrease by the end of the year, the most apparent and statistically significant among men whereas there were short-term rises in Udmurtia and Odessa.*

*Our comparison performed for population groups with initially different levels of suicides confirms that right after a crisis starts, suicidal behavior becomes less frequent among people; however, as a response to the second pandemic wave, we can expect both falls and rises in number of suicides and it requires more intense preventive activities.*

**Key words:** suicides, suicidal behavior, pandemic, large population groups, males and females, frequency estimate, confidence intervals calculation, different stages in an epidemic process.

## References

1. Listings of WHO's response to COVID-19. *World health organization*, 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline> (28.03.2021).
2. Weekly Operational Update on COVID-19. *World health organization*, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---29-march-2021> (28.03.2021).
3. Health issues. Suicide. *World health organization*. Available at: <https://www.who.int/topics/suicide/eng/> (04.03.2021).
4. Sainsbury P., Jenkins J.S. The accuracy of officially reported suicide statistics for purposes of epidemiological research. *J. Epidemiol. Commun. Health*, 1982, vol. 36, no. 1, pp. 43–48. DOI: 10.1136/jech.36.1.43
5. Rockett I.R. Counting suicides and making suicide count as a public health problem. *Crisis*, 2010, vol. 31, no. 5, pp. 227–230. DOI: 10.1027/0227-5910/a000071
6. Katz C., Bolton J., Sareen J. The prevalence rates of suicide are likely underestimated worldwide: why it matters. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*, 2016, vol. 51, pp. 125–127. DOI: 10.1007/s00127-015-1158-3
7. Ivanova A.E., Sabgaida T.P., Semenova V.G., Zaporozhchenko V.G., Zemlyanova E.V., Nikitina S.Yu. Factors distorting death causes structure in working population in Russia. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2013, vol. 32, no. 4, pp. 1–2 (in Russian).
8. Semenova V.G., Ivanova A.E., Sabgaida T.P., Evdokushkina G.N. Smertnost' trudosposobnogo naseleniya Rossii ot suitsidov: ofitsial'nye i real'nye urovni [Mortality among employable population in Russia due to suicides: official data and actual figures]. *II Vserossiiskii demograficheskii forum s mezhdunarodnym uchastiem: materialy foruma*, Moscow, 2020, pp. 70–73 (in Russian).
9. Röhr S., Müller F., Jung F., Apfelbacher C., Seidler A., Riedel-Heller S.G. Psychosoziale Folgen von Quarantänemaßnahmen bei schwerwiegenden Coronavirus-Ausbrüchen: ein Rapid Review. *Psychiatr Prax*, 2020, vol. 47, no. 4, pp. 179–189. DOI: 10.1055/a-1159-5562
10. Brown S., Schuman D.L. Suicide in the time of COVID-19: A perfect storm. *J. Rural. Health*, 2021, vol. 37, no. 1, pp. 211–214. DOI: 10.1111/jrh.12458

© Rozanov V.A., Semenova N.V., Kamenshchikov Yu.G., Vuks A.Ya., Freize V.V., Malysheko L.V., Zakharov S.E., Kamenshchikov A.Yu., Isakov V.D., Krivda G.F., Yagmurov O.D., Neznanov N.G., 2021

**Vsevolod A. Rozanov** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Psychology of Health and Deviating Behavior; Chief researcher (e-mail: [v.rozanov@spbu.ru](mailto:v.rozanov@spbu.ru); tel.: +7 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9641-7120>).

**Natalia V. Semenova** – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director responsible for research, organizational and methodical work (e-mail: [mnoma@mail.ru](mailto:mnoma@mail.ru); tel.: +7 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>).

**Iurii G. Kamenshchikov** – Candidate of Medical Sciences, Chief physician (e-mail: [rpb1@yandex.ru](mailto:rpb1@yandex.ru); tel.: +7 (3412) 58-47-76; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3361-344X>).

**Aleksandr Ya. Vuks** – Chief expert (e-mail: [a.ja.vuks@gmail.com](mailto:a.ja.vuks@gmail.com); tel.: +7 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6700-0609>).

**Victoria V. Freize** – Junior researcher (e-mail: [v.freize@mail.ru](mailto:v.freize@mail.ru); tel.: +7 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1677-0694>).

**Larisa V. Malysheko** – Junior researcher (e-mail: [lora5497@yandex.ru](mailto:lora5497@yandex.ru); tel.: +7 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5470-4359>).

**Sergey E. Zakharov** – Seeker for an academic degree at the Clinical Psychology Department (e-mail: [zagar7@rambler.ru](mailto:zagar7@rambler.ru); tel.: +38 (048) 776-07-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0506-9093>).

**Aleksandr Yu. Kamenshchikov** – Psychiatrist (e-mail: [kamigma@yandex.ru](mailto:kamigma@yandex.ru); tel.: +7 (3412) 58-47-76; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7813-7336>).

**Vladimir D. Isakov** – Professor at the Forensic Medicine Department, Head of the Department for Expert Work Quality Management (e-mail: [profivd@mail.ru](mailto:profivd@mail.ru); tel.: +7 (812) 544-17-17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0093-1230>).

**Grigoriy F. Krivda** – Head of the Forensic Medicine Department; Director (e-mail: [smeomo@ukr.net](mailto:smeomo@ukr.net); tel.: +38 (048) 723-24-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3701-4724>).

**Orazmurad D. Yagmurov** – Director (e-mail: [sudmed@bsme.spb.ru](mailto:sudmed@bsme.spb.ru); tel.: +7 (812) 544-17-17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0200-8474>).

**Nikolay G. Neznanov** – Director, Head of the Psychiatry Department (e-mail: [spbinstb@bekhterev.ru](mailto:spbinstb@bekhterev.ru); tel.: +7 (812) 670-02-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>).



11. Wasserman D., Iosue M., Wuestefeld A., Carli V. Adaptation of evidence-based suicide prevention strategies during and after the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry*, 2020, vol. 19, pp. 294–306. DOI: 10.1002/wps.20801
12. Xiong J., Lipsitz O., Nasric F., Lui L., Gill H., Phan L., Chen-Li D., Iacobucci M. [et al.]. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J. Affect. Disord.*, 2020, vol. 277, pp. 55–64. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.001
13. Salari N., Hosseini-Far A., Jalali R., Vaisi-Raygani A., Rasoulpoor S., Mohammadi M., Rasoulpoor S., Khaledi-Paveh B. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Globalization and Health*, 2020, vol. 16, pp. 57. DOI: 10.1186/s12992-020-00589-w
14. Vindegaard N., Benros M.T. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, vol. 89, pp. 531–542. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
15. Kwong A., Pearson R., Adams M., Northstone K., Tilling K., Smith D., Timpson N. Mental health before and during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts. *Br. J. Psychiatry*, 2020, pp. 1–10. DOI: 10.1192/bjp.2020.242
16. Pirkis J., John A., Shin S., Del Pozo-Banos M., Arya V., Analuisa-Aguilar P., Spittal M.J. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry*, 2021, vol. 8, no. 7, pp. 579–588. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00091-2
17. Rozanov V.A., Semenova N.V., Vuks A.Ya., Freize V.V., Isakov V.D., Yagmurov O.D., Neznanov N.G. Suicides in the COVID-19 pandemic – are we well informed regarding current risks and future prospects? *Consortium Psychiatricum*, 2021, vol. 2, no. 1, pp. 32–39. DOI: 10.17816/CP56
18. Cabrera M.A., Karamsetty L., Simpson S.A. Coronavirus and Its Implications for Psychiatry: A Rapid Review of the Early Literature. *Psychosomatics*, 2020, vol. 61, no. 6, pp. 607–615. DOI: 10.1016/j.psych.2020.05.018
19. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., Poletti S., Vai B., Bollettini I., Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.*, 2020, vol. 89, pp. 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
20. Neelam K., Duddu V., Anyim N., Neelam J., Lewis S. Pandemics and pre-existing mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun. Health*, 2021, vol. 10, pp. 100177. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100177
21. Grzhibovskii A.M. Confidence intervals for proportions. *Ekologiya cheloveka*, 2008, no. 5, pp. 57–60 (in Russian).
22. Viglione G. The true tall of the pandemic. *Nature*, 2020, vol. 585, pp. 22–24.
23. Coronavirus: dashboard. *Yandex DataLens Public*. Available at: [https://datalens.yandex/7o7is1q6ikh23?tab=X1&utm\\_source=cbscenarios&state=70a061de11642](https://datalens.yandex/7o7is1q6ikh23?tab=X1&utm_source=cbscenarios&state=70a061de11642) (04.03.2021).
24. Coronavirus in Odessa Region. *Minfin*. Available at: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/odesskaya/> (04.03.2021).
25. Qin P., Mehlum L. National observation of death by suicide in the first 3 months under COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2021, vol. 143, no. 1, pp. 92–93. DOI: 10.1111/acps.13246
26. Calderon-Anyosa R.J.C., Kaufman J.S. Impact of COVID-19 lockdown policy on homicide, suicide, and motor vehicle deaths in Peru. *Preventive Medicine*, 2021, vol. 143, pp. 106331. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106331
27. Deisenhammer E.A., Kemmler G. Decreased suicide numbers during the first 6 months of the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Research*, 2021, vol. 295, pp. 113623. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113623
28. Ueda M., Nordström R., Matsubayashi T. Suicide and mental health during the COVID-19 pandemic in Japan. *medRxiv*, 2020, pp. 21. DOI: 10.1101/2020.10.06.20207530
29. Kekelidze Z.I., Polozhii B.S., Boiko E.O., Vasil'ev V.V., Evtushenko E.M., Kamenshchikov Yu.G., Ruzhenkov V.A., Ruzhenkova V.V. [et al.]. Suitsidy v period pandemicheskoi samoizolyatsii [Suicides during pandemic self-isolation]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*, 2020, no. 3, pp. 4–13 (in Russian).
30. Tanaka T., Okamoto S. Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan. *Nat. Hum. Behav.*, 2021, vol. 5, no. 2, pp. 229–238. DOI: 10.1038/s41562-020-01042-z
31. Sakamoto H., Ishikane M., Ghaznavi C., Ueda P. Assessment of Suicide in Japan During the COVID-19 Pandemic vs Previous Years. *JAMA Netw. Open*, 2021, vol. 4, no. 2, pp. e2037378. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37378
32. Zakharov S.E., Rozanov V.A. Dinamika samoubiistv i suitsidal'nykh popytok v Odesse v 2001–2008 gg. – pervye priznaki vliyaniya mirovogo krizisa? [Dynamics of suicides and suicide attempts in Odessa in 2001–2008: the first impacts exerted by the world crisis?]. *Medichna psikhologiya*, 2009, vol. 4, no. 4 (16), pp. 38–47 (in Russian).
33. Rozanov V.A., Valiev V.V., Zakharov S.E., Zhuzhulenko P.N., Krivda G.F. Children and adolescents suicide attempts and completed suicides in Odessa in 2002–2010. *Zhurnal psikiatrii i meditsinskoj psikhologii*, 2012, vol. 28, no. 1, pp. 53–61 (in Russian).
34. Zakharov V.E., Rozanov V.A., Krivda G.F., Zhuzhulenko P.N. Suicide attempts and completed suicides monitoring in Odessa in 2001–2011. *Suitsidologiya*, 2012, no. 4, pp. 3–10 (in Russian).
35. Polozhii B.S., Lazebnik A.I. Osobennosti suitsidal'nogo povedeniya sel'skogo naseleniya Udmurtii [Peculiarities of suicidal behavior typical for rural population in Udmurtia]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*, 2006, no. 5, pp. 17–21 (in Russian).
36. Popov A.V. Mortality from the external reasons in rural population of the Udmurtian republic. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2011, vol. 6, no. 22, pp. 7 (in Russian).
37. Polozhii B.S., Vasil'ev V.V. Epidemiology of female suicide (on the data of a large industrial city). *Psikhicheskoe zdorov'e*, 2009, vol. 7, no. 9 (40), pp. 28–32 (in Russian).

38. Okubo R., Yoshioka T., Nakaya T., Hanibuchi T., Okano H., Ikezawa S., Tabuchi T. Urbanization level and neighborhood deprivation, not COVID-19 case numbers by residence area, are associated with severe psychological distress and new-onset suicidal ideation during the COVID-19 pandemic. *J. Affect. Disord.*, 2021, vol. 287, pp. 89–95. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.028
39. Ahmad F.B., Anderson R.N. The leading causes of death in the US for 2020. *JAMA*, 2021, vol. 11, no. 325 (18), pp. 1829–1830. DOI: 10.1001/jama.2021.5469
40. Ougrin D., Wong B., Vaezinejad M., Plener P.L., Mehdi T., Romaniuk L., Landau S. Pandemic-related emergency psychiatric presentations for self-harm of children and adolescents in 10 countries (PREP-kids): a retrospective international cohort study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2021, no. 7, pp. 1–13. DOI: 10.1007/s00787-021-01741-6
41. Watson P. Explaining rising mortality among men in Eastern Europe. *Social Science & Medicine*, 1995, vol. 41, no. 7, pp. 923–934. DOI: 10.1016/0277-9536(94)00405-i
42. Wasserman D., Iosue M., Wuestefeld A., Carli V. Adaptation of evidence-based suicide prevention strategies during and after the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 294–306. DOI: 10.1002/wps.20801
43. Rozanov V.A. Current tasks in the field of suicidal prevention in connection with the COVID-19 pandemic. *Suitsidologiya*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 39–52 (in Russian).
44. Protocol for Responding to Global and Cross-National Public Health Emergencies and Natural Disasters. *International Association for Suicide Prevention (IASP)*, 2020, pp. 18.

Rozanov V.A., Semenova N.V., Kamenshchikov Yu.G., Vuks A.Ya., Freize V.V., Malysheko L.V., Zakharov S.E., Kamenshchikov A.Yu., Isakov V.D., Krivda G.F., Yagmurov O.D., Neznanov N.G. Suicides during the covid-19 pandemic: comparing frequencies in three population groups, 9.2 million people overall. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 132–144. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.13.eng

Получена: 24.03.2021

Принята: 11.06.2021

Опубликована: 30.06.2021



Научная статья

## ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И НЕГАТИВНАЯ САМООЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ КАК ИНДИКАТОРЫ РИСКА ЛАТЕНТНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ: АНАЛИЗ В РАЗРЕЗЕ ПОЛОВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

**Л.Н. Нацун**

Вологодский научный центр Российской академии наук, Россия, 160014, г. Вологда, ул. Горького, 56а

*Актуальность исследования определяется необходимостью проверки возможности оценки латентной инвалидности с применением доступных показателей, характеризующих здоровье населения. Выявлено соотношение самооценок здоровья и наличия ограничений здоровья у респондентов различных половозрастных категорий для определения латентного уровня инвалидизации российского населения.*

*В работах российских авторов ранее была показана взаимосвязь инвалидности и низкой самооценки здоровья. Однако вопрос о возможности применения таких критериев, как «негативная самооценка здоровья» и «наличие ограничений жизнедеятельности», для выявления латентного уровня инвалидности детально не рассматривался. Недостаточная разработанность данного аспекта в российских исследованиях обуславливает актуальность настоящей работы. Информационную базу составили данные Российского социального исследования по программе Европейского социального исследования (ESS) за 2018–2019 гг., а также данные выборочных обследований российского населения, выполненных Федеральной службой государственной статистики в 2018 и 2019 гг. Для анализа соотношения самооценок здоровья и наличия ограничений жизнедеятельности рассчитаны коэффициенты V Крамера по половозрастным категориям респондентов, участвовавших в Российском социальном исследовании.*

*Рассчитанные значения коэффициента V Крамера указывают на наличие связи средней силы между параметрами «самооценка здоровья» и «наличие ограничений жизнедеятельности». Установлено, что 7 % опрошенных, не являвшихся инвалидами, имели характеристики здоровья, которые указывают на риск инвалидности. Показано, что использование таких критериев, как «самооценка здоровья» и «наличие ограничений жизнедеятельности», позволяет с большей достоверностью оценивать латентный уровень инвалидизации среди мужчин в возрасте 50–59 лет, женщин 20–29, 30–39 и 40–49 лет. В перспективе планируется уточнить полученные результаты с использованием данных других репрезентативных социологических обследований населения, в том числе региональных.*

**Ключевые слова:** здоровье населения, инвалидность, ограничения жизнедеятельности, самооценка здоровья, социологические исследования, измерение уровня инвалидности.

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инвалидизация населения неразрывно связана с демографическим старением и увеличением бремени хронических заболеваний. По данным на 2015 г. в мире насчитывалось более 1 млрд инвалидов и ожидался дальнейший прирост этого показателя [1]. В Российской Федерации на 1 января 2020 г. зарегистрировано 11,875 млн инвалидов, что составляет примерно 8 % от общей численности населения страны. Исследователи указывают на несовершенство системы статистического учета инвалидности, поскольку она отражает только численность тех граждан, которые обратились за установлением инвалидности [2]. Такой недостаток создает искаженное представление о текущем состоянии общественного здоровья, поскольку не

принимаются во внимание скрытые риски демографических потерь, обусловленные латентной инвалидностью, а также приводит к некорректному прогнозированию величины затрат государства на здравоохранение и социальную поддержку населения. В мире есть положительные примеры применения для выявления инвалидности в рамках обследований населения специализированного опросника, разработанного ВОЗ и Всемирным банком [3], но в России этот опыт пока остается невостребованным. В отечественной литературе обозначенная проблематика рассматривается редко. В работе А.О. Макаренцевой с соавт. [4] обсуждается методический подход к выявлению «латентного» уровня инвалидности с использованием данных репрезентативных социологических исследований. Рассмотренный в указанной

© Нацун Л.Н., 2021

**Нацун Лейла Натиговна** – научный сотрудник (e-mail: leyla.natsun@yandex.ru; тел.: 8 (8172) 59-78-10 (доб. 318); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-8866>).

работе подход опирается на критерии инвалидности, выделяемые «по методике Вашингтонской группы ООН по статистическому измерению инвалидности», но авторы указывают на неоднозначные результаты, полученные ими в отношении женщин старших возрастных групп. В выборки социологических исследований (за исключением тематических, ориентированных на изучение мнений людей с инвалидностью), как правило, попадает ничтожно малое число людей, имеющих официально установленный статус «инвалид». В то же время инвалидность предполагает наличие у человека ограничений жизнедеятельности и, согласно данным социологических исследований, чаще сопровождается низкой самооценкой здоровья [5]. Косвенные признаки инвалидности (ограничения жизнедеятельности) отмечает у себя заметно большее число респондентов, что позволяет рассматривать их как лиц, не реализовавших свое право на получение статуса «инвалид».

В данном исследовании рассмотрим, как именно оценивает собственное здоровье та часть населения, которая отмечает у себя наличие ограничений жизнедеятельности. Предполагаем, что сочетание ограничений жизнедеятельности с негативной самооценкой здоровья увеличивает вероятность того, что человек либо уже имеет инвалидность, либо обратится за ее установлением в ближайшем будущем. С другой стороны, присутствие среди населения заметной доли лиц, не имеющих инвалидности, но сообщивших о наличии ограничений жизнедеятельности и негативно оценивших свое здоровье, может указывать на существование проблем с получением статуса «инвалид», а также на нежелание таких людей оказаться в составе дискриминируемой группы.

При выполнении исследования мы учитывали методологические ограничения используемого нами инструментария. Так, существуют трудности в достижении единообразной трактовки оснований для самооценки здоровья. С одной стороны, не все опросники включают, помимо вопроса о самооценке здоровья, еще и уточняющий вопрос о том, на основании чего респондент высказывает свое суждение о состоянии собственного здоровья: текущего самочувствия, наличия хронических заболеваний, травмы, психологического состояния или на основании иных соображений. С другой стороны, и на сам уровень самооценки здоровья могут косвенно влиять социальные и экономические факторы [6, 7]. В исследовании М.А. Каневой и В.М. Байдина [8] акцентировано внимание на важности учета феномена гетерогенности при анализе самооценок здоровья. Зарубежные исследователи на основе данных лонгитюдного наблюдения показали, что на самооценку здоровья заметное влияние оказывает социальный капитал [9]. Более высокой самооценке здоровья соответствует и более высокий уровень социального доверия, неформального взаимодействия, разнообразие дружеских отношений, вовлеченности в общественные организации [10]. Аналогичные выводы

получены исследователями и на материалах социологических опросов, проведенных в России [11]. В ряде зарубежных работ была показана сложная взаимосвязь между самооценками здоровья, качества жизни, наличием ограничений жизнедеятельности и объективными параметрами образа жизни и здоровья людей. Так, снижению самооценки здоровья может способствовать потеря работы, а больший риск этого события характерен для лиц с объективно плохим состоянием здоровья [12]. В то же время объективные характеристики, указывающие на плохое состояние здоровья, могут оказывать меньшее влияние на оценку респондентами качества жизни, чем наличие ограничений жизнедеятельности. Например, в исследовании Whitley et al. [13] продемонстрировано, что отсутствие ограничений жизнедеятельности в старших возрастах воспринимается людьми как одно из значимых условий успешного старения, тогда как отсутствие хронической болезни, не имеет такого же серьезного значения. На самооценку здоровья занятого населения заметное влияние оказывает микроклимат и другие характеристики рабочего пространства (шум, загрязнение воздуха) [14]. В работах отечественных и зарубежных авторов неоднократно демонстрировалась взаимосвязь субъективных оценок здоровья, высказываемых респондентами, с их социально-демографическими характеристиками [15–17]. Подробно рассматривались гендерные особенности самооценки здоровья, а также гендерная специфика факторов, влияющих на распределение самооценок здоровья [18, 19]. Принимая во внимание указанные моменты, отметим, что полученные в нашей работе результаты требуют уточнения и более детальной проверки в ходе будущих исследований.

**Цель исследования** – выявление соотношений самооценок здоровья и наличия ограничений здоровья у респондентов различных половозрастных категорий для определения латентного уровня инвалидизации российского населения. Для достижения поставленной цели предполагается решить следующие задачи:

- 1) проанализировать распространенность ограничений жизнедеятельности среди респондентов;
- 2) изучить взаимосвязь переменных «самооценка здоровья» и «наличие ограничений жизнедеятельности» по половозрастным группам респондентов;
- 3) проанализировать соотношение состава категории респондентов, выделенной на основании таких признаков, как негативная самооценка здоровья и наличие ограничений жизнедеятельности, и категории «инвалиды».

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования выступает взрослое население Российской Федерации. Предмет исследования – соотношение самооценок здоровья и ограничений жизнедеятельности в разрезе половозрастных групп взрослого населения.

Информационную базу работы составили данные Российского социального исследования по программе Европейского социального исследования (ESS). Опрос проведен ЦЕССИ (Институт сравнительных социальных исследований) в ноябре 2018 – феврале 2019 г. методом личных интервью на дому у респондентов по случайной вероятностной выборке населения страны в возрасте 15 лет и старше. Всего было опрошено 2416 респондентов. Методология исследования описана в технической документации проекта<sup>1</sup>.

Помимо данных европейского исследования для решения поставленных задач использовались сведения выборочного наблюдения состояния здоровья населения (ВН СЗН – 2019) и выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения (ВН ПФЗН – 2018), проведенных Росстатом в 2019 и 2018 гг. соответственно. Единицей наблюдения выступали домохозяйства и члены домохозяйств, от каждого из которых опрашивался один респондент в возрасте 15 лет и старше. В выборочном наблюдении СЗН-2019 принимали участие 60 тысяч домохозяйств, в ВН ПФЗН-2018 – 15 тысяч домохозяйств.

Принадлежность респондентов к той или иной половозрастной группе может оказывать существенное влияние на исследуемые характеристики здоровья – самооценку, наличие ограничений жизнедеятельности и инвалидности. Респонденты, включенные в выборку Российского социального исследования, были распределены по полу и десятилетним возрастным группам (плюс группы 15–19-летних и лиц 70 лет и старше). Численность респондентов в группах 15–19 лет и 70 лет и старше в выборочной совокупности Российского социального исследования оказалась существенно ниже по сравнению с остальными (68 и 72 человека соответственно). Указанные группы далее в работе не рассматривались, расчеты взаимосвязи самооценки здоровья и наличия ограничений жизнедеятельности для них не проводились. В качестве метода, позволяющего установить наличие или отсутствие значимой связи между переменными «самооценка здоровья» и «наличие ограничений здоровья», использован расчет коэффициента V Крамера<sup>2</sup>. Выбор данного метода обусловлен природой рассматриваемых переменных (номинальные величины).

Далее проверялось, насколько совпадают по составу группы респондентов, имеющих инвалидность, и респондентов, негативно оценивающих свое здоровье и имеющих ограничения жизнедеятельности. Для этого в базе данных обследования была создана дополнительная переменная «негативная самооценка здоровья и наличие ограничений жизнедеятельности». Затем была составлена комбинационная таблица по переменным «наличие инвалидности» и «негативная самооценка здоровья и наличие ограничений жизнедеятельности».

**Результаты и их обсуждение.** *Распространенность ограничений жизнедеятельности среди взрослого населения России.* Согласно данным Росстата<sup>3</sup>, численность инвалидов в возрасте 18 лет и старше на 1 января 2019 г. составляла 11,28 млн человек, из которых 4,8 млн – мужчины, 6,48 млн – женщины. Общая численность инвалидов в расчете на 1000 человек населения составляла 81,4 (или 8 % от численности всего населения страны). Приведенные данные учитывают только людей, имеющих официально установленную инвалидность. Для уточнения оценки масштабов инвалидности обратимся к данным репрезентативных выборочных наблюдений здоровья российского населения.

В анкету выборочного наблюдения состояния здоровья населения (ВН СЗН – 2019) для взрослых был включен блок «Состояние здоровья», где респондентам предлагалось в том числе дать самооценку своего здоровья, а также блок «Жизнедеятельность взрослого человека», который содержал вопросы, направленные на выявление возможных ограничений жизнедеятельности. Согласно данным этого наблюдения, около 8 % взрослого населения оценивают собственное здоровье как «плохое», что примерно соотносится с регистрируемым уровнем общей инвалидности. В то же время, по данным выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения (ПФЗН-2018), доля респондентов, считавших свое здоровье плохим или очень плохим, была заметно выше – 13 % (табл. 1). Впрочем, столь существенное изменение распределения самооценок здоровья могло бы объясняться различиями в основаниях, которые респонденты использовали для ответа на данный вопрос<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Российское социальное исследование по программе Европейского социального исследования [Электронный ресурс] // European Social Survey. – URL: [www.ess-ru.ru](http://www.ess-ru.ru) (дата обращения: 20.04.2020).

<sup>2</sup> Коэффициент применяется для номинальных величин, его значения находятся в пределах от 0 до 1. Чем ближе значение к 1, тем выше вероятность того, что значения рассматриваемых параметров статистически взаимосвязаны.

<sup>3</sup> Положение инвалидов [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики. – URL: <https://www.gks.ru/folder/13964> (дата обращения: 20.04.2020).

<sup>4</sup> Уточняющий вопрос о том, чем руководствуется респондент при оценке состояния своего здоровья, задавался в рамках проведения ВН ПФЗН – 2018, однако распределение ответов на него в итогах наблюдения не представлено. Данные ВН СЗН – 2019 могли бы позволить провести оценку масштабов распространенности среди населения ограничений жизнедеятельности, но ответы на соответствующие вопросы не опубликованы.

Таблица 1

Распределение самооценок здоровья российского населения по данным выборочных наблюдений\*

Самооценка здоровья	Данные выборочных наблюдений	
	ВН СЗН – 2019	ВН ПФСЗ – 2018
Хорошее и очень хорошее	56,3	39,6
Удовлетворительное	35,7	47,1
Плохое и очень плохое	7,8	13,1

Примечание: \* – данные выборочных наблюдений состояния здоровья населения и поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения.

Таблица 2

Распределение самооценок здоровья респондентами в европейских странах  
(в % от численности опрошенных)\*

Самооценка здоровья	Ирландия	Кипр	Швейцария	Норвегия	Венгрия	Болгария	Эстония	Россия
Очень хорошее	40	41	37	33	17	16	11	7
Хорошее	41	34	47	44	45	42	41	35
Удовлетворительное	15	20	13	18	28	31	37	46
Плохое	3	4	2	4	7	9	9	10
Очень плохое	1	1	0	1	2	3	2	1

Примечание: \* – данные Российского социального исследования по программе ESS; данные 9-й волны Европейского социального исследования (ESS).

Таблица 3

Распределение респондентов по наличию ограничений жизнедеятельности в европейских странах  
(в % от численности опрошенных)\*

Самооценка здоровья	Ирландия	Кипр	Швейцария	Норвегия	Венгрия	Болгария	Эстония	Россия
Серьезные ограничения	5	4	4	6	4	4	8	6
Некоторые ограничения	14	17	16	22	17	14	23	29
Нет ограничений	81	79	80	73	78	83	68	64

Примечание: \* – данные Российского социального исследования по программе ESS; данные 9-й волны Европейского социального исследования (ESS).

В целом представленные распределения самооценок показывают, что от 8 до 13 % взрослого населения имеют более или менее серьезные проблемы со здоровьем, не позволяющие оценить его позитивно.

Обратимся к анализу данных Российского социального исследования по программе ESS (RSS) и данным 9-й волны Европейского социального исследования (ESS). В ходе проведения обоих исследований респондентам также предлагалось высказать самооценку здоровья (варианты ответов были сопоставимы). Согласно полученным данным среди всех стран, принимавших участие в обследовании, именно в России наблюдалась высокая доля респондентов, оценивших свое здоровье как «плохое» и «очень плохое» (суммарно 11 %), на фоне низкой доли положительных оценок (42 %). Лидерами по доле позитивных оценок стали Швейцария (84 %) и Ирландия (81 %) (табл. 2).

В рамках этих исследований респондентам также задавались вопросы о присутствии у них ограничений в жизни из-за наличия физических недостатков или инвалидности. По доле лиц, не имеющих никаких проблем с жизнедеятельностью, Россия также оказалась в числе наименее благополучных стран.

В то же время доля лиц, имеющих серьезные ограничения, в нашей стране близка к значениям, наблюдаемым и по другим европейским странам. Основные различия касаются доли респондентов, имеющих, по их собственному мнению, некоторые ограничения жизнедеятельности. Общая картина распределения респондентов по наличию ограничений жизнедеятельности наиболее благоприятна в Болгарии, Ирландии и Швейцарии (табл. 3).

*Самооценка здоровья и ограничения жизнедеятельности (анализ взаимосвязи с использованием данных социологических исследований).* Данные Европейского и Российского социального исследований позволяют провести сопоставление между самооценками здоровья респондентов и наличием у них ограничений жизнедеятельности. Ниже представлено распределение самооценок здоровья респондентов трех групп: тех, кто не имеет никаких ограничений жизнедеятельности, имеют некоторые или отмечают серьезные ограничения. Наблюдается взаимосвязь между рассматриваемыми параметрами. Так, в группе респондентов с серьезными ограничениями только 10 % назвали свое здоровье хорошим, а большая часть считали его плохим (49 %) или очень плохим (еще 21 %). В группе респондентов,

Таблица 4

Распределение самооценок здоровья респондентами в зависимости от наличия ограничений жизнедеятельности (в % от численности опрошенных)\*

Наличие ограничений жизнедеятельности / самооценка здоровья	Очень хорошее	Хорошее	Удовлетворительное	Плохое	Очень плохое	Все респонденты
Серьезные ограничения	0	10	20	<b>49,3</b>	<b>20,7</b>	6,2
Некоторые ограничения	0,1	9,3	67,3	<b>22,2</b>	1,1	30,9
Нет ограничений	10,1	48,2	39,7	1,9	0,0	62,8
Все респонденты	6,4	33,8	47,0	11,1	1,6	100

Примечание: \* – данные Российского социального исследования по программе ESS; результаты для 2404 наблюдений.

не имеющих ограничений жизнедеятельности, заметно выше была доля положительных самооценок здоровья (58 %) и ниже – доля плохих самооценок (2 %) (табл. 4). В анкету 2018 г. не был включен вопрос об основаниях, которыми руководствуются респонденты при самооценке здоровья. В то же время представленное распределение позволяет полагать, что наличие ограничений жизнедеятельности входит в число таких оснований.

В то же время, как отмечалось выше, один и тот же фактор по степени своего влияния на самооценку здоровья респондентов в одних социально-демографических группах может являться значимым, а в других – незначимым. Для того чтобы уточнить характер взаимосвязи между самооценкой здоровья и наличием ограничений жизнедеятельности, рассмотрим данные в разрезе отдельных социально-демографических групп респондентов. Для этого разделим выборочную совокупность на категории по полу и десятилетним возрастным группам.

Распространенность ограничений жизнедеятельности в выделенных половозрастных категориях респондентов значительно варьировалась. Наибольшая доля лиц, имеющих какие-либо ограничения жизнедеятельности, наблюдалась среди респондентов в возрасте 60–69 лет, наименьшая – среди лиц 20–29 лет (рисунок).

Для выявления взаимосвязи между самооценками здоровья респондентов и наличием у них огра-

ничений жизнедеятельности были рассчитаны значения коэффициента V Крамера (табл. 5).

Полученные данные демонстрируют, что критерии «самооценка здоровья» и «наличие ограничений жизнедеятельности» имеют среднюю силу связанности. При этом значения коэффициентов для мужчин 30–39 лет и женщин 40–49 лет несколько ниже, чем для других категорий. Среди женщин максимальное значение коэффициента V Крамера для рассматриваемых параметров получено для возрастной категории 60–69 лет (0,455). Среди мужчин максимальное значение коэффициента приходится на возрастную категорию 20–29 лет (0,570). В целом,



Рис. Распространенность каких-либо ограничений жизнедеятельности в половозрастных категориях респондентов (в % от численности соответствующих категорий в выборке обследования): рассчитано по данным Российского социального исследования по программе ESS

Таблица 5

Значения коэффициента V Крамера для переменных «самооценка здоровья» и «наличие ограничений жизнедеятельности» по половозрастным категориям респондентов\*

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	V Крамера	Число допустимых наблюдений	Значимость	V Крамера	Число допустимых наблюдений	Значимость
20–29	<b>0,529</b>	225	0,000	0,390	189	0,000
30–39	0,376	275	0,000	0,438	205	0,000
40–49	0,501	194	0,000	0,366	186	0,000
50–59	0,482	143	0,000	0,452	252	0,000
60–69	0,476	115	0,000	<b>0,455</b>	248	0,000

Примечание: \* – рассчитано по данным Российского социального исследования с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic (ver. 22.0). Предварительно проведена процедура взвешивания данных для обеспечения репрезентативности по выделенным половозрастным группам.

значения коэффициента V Крамера, вычисленные для мужчин (кроме группы 30–39 лет), выше, чем значения для женщин. Это дает основание предполагать, что мужчины при самооценке здоровья в большей степени учитывают наличие каких-либо ограничений жизнедеятельности, чем женщины. В то же время, как будет показано ниже, женщины, не имеющие ограничений жизнедеятельности, по сравнению с мужчинами, склонны давать заниженные оценки своему здоровью, что объясняет полученные значения коэффициентов. Особенно наглядно это проявилось в возрастной категории женщин 40–49 лет без ограничений жизнедеятельности (табл. 6).

Наличие у людей ограничений жизнедеятельности приводит к снижению самооценок здоровья. Так, на материалах британского лонгитюдного исследования показано, что у пожилых снижение слуха и зрения сопровождается и худшими самооценками здоровья, по сравнению с теми, у кого таких нарушений нет [20]. В российских исследованиях демонстрировалась взаимосвязь между наличием инвалидности и самооценкой здоровья. Причем самооценки здоровья чаще были негативными у инвалидов [5]. В анализируемом нами наборе данных среди респондентов, имеющих ограничения жизнедеятельности, вне зависимости от их принадлежности к конкретной половозрастной группе, также наблюдались более высокие доли негативных самооценок здоровья, по сравнению с респондентами, которые не испытывали никаких ограничений жизнедеятельности<sup>5</sup>. Это позволяет говорить, что ограничение жизнедеятельности в целом способствует снижению самооценки здоровья. Среди мужчин, имеющих ограничения жизнедеятельности, в каждой следующей возрастной группе доля негативных самооценок здоровья была выше. Исключение составило только значение для мужчин в возрасте от 30 до 39 лет. Среди женщин, имеющих ограничения жизнедеятельности, доля негативных самооценок здоровья была наиболее высокой в возрастной группе 60–69 лет (34 %). Среди женщин, не имеющих ограничений жизнедеятельности, наиболее высокие

доли негативных самооценок здоровья демонстрировали лица в возрасте 40–49 лет. Такой результат может быть связан с тем, что, оценивая свое здоровье, женщины данной группы обращали особое внимание на плохое самочувствие и недомогания, не приводящие к ограничениям жизнедеятельности, но создающие определенный дискомфорт (см. табл. 6).

Поскольку нам удалось показать некоторую взаимосвязь между самооценкой здоровья и наличием ограничений жизнедеятельности, далее рассмотрим, можно ли использовать эти признаки для оценки скрытого уровня инвалидизации населения. Среди респондентов в возрасте 20–69 лет, принимавших участие в рассматриваемом исследовании, 2 % (45 человек) имели инвалидность, еще 7 % (138 человек) имели ограничения жизнедеятельности и негативно оценивали собственное здоровье. Инвалидность у женщин чаще сопровождается, помимо наличия ограничений жизнедеятельности, негативной самооценкой здоровья (72,7 %), тогда как у мужчин присутствует значительная доля (26,1 %) тех, кто указал на отсутствие ограничений жизнедеятельности и позитивно оценил свое здоровье. Вероятно, это обусловлено тем, что эти респонденты смогли адаптироваться к своему состоянию. Негативная самооценка здоровья при отсутствии ограничений жизнедеятельности среди инвалидов не встречается, тогда как при наличии ограничений жизнедеятельности позитивная самооценка здоровья возможна. Среди мужчин, не имеющих инвалидности, 5,4 % одновременно отмечали у себя ограничения жизнедеятельности и негативно оценивали собственное здоровье. Доля такой категории среди женщин, не имеющих инвалидности, составила 8,4 % (табл. 7).

Чтобы узнать, в какой мере официально установленная инвалидность связана с сочетанием негативной самооценки здоровья и ограничениями жизнедеятельности в разных половозрастных группах респондентов, нами были рассчитаны коэффициенты V Крамера для этих переменных. Согласно полученным результатам, связь между переменными «наличие инвалидности» и «негативная самооценка

Таблица 6

Доля респондентов, оценивших свое здоровье как «очень плохое» и «плохое», в разных половозрастных категориях (в % от числа ответивших)\*

Категория респондентов	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет
<i>Женщины</i>					
Имеют ограничения жизнедеятельности	18,2	20,9	22,8	21,1	34
Без ограничений жизнедеятельности	1,8	1,9	4,7	0,7	1,2
<i>Мужчины</i>					
Имеют ограничения жизнедеятельности	17,5	10,5	20,4	20,6	30,7
Без ограничений жизнедеятельности	0,0	0,9	0,7	1,2	0,0

Примечание: \* – рассчитано по данным Российского социального исследования с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic (ver. 22.0).

<sup>5</sup> Как отмечалось выше, численность респондентов в группах 15–19 и 70 лет и старше существенно ниже, по сравнению с другими группами, поэтому данные по ним в табл. 6 не приводятся.



Таблица 7

Комбинационная таблица: переменные «негативная самооценка здоровья и наличие ограничений жизнедеятельности» и «наличие инвалидности» (в % от численности респондентов)\*

Характеристики здоровья	Респонденты без официального статуса «инвалид»		Респонденты, имеющие статус «инвалид»	
	М	Ж	М	Ж
Пол респондентов				
Негативная самооценка здоровья и ограничения жизнедеятельности	5,4	8,4	43,5	72,7
Позитивная самооценка здоровья и ограничения жизнедеятельности	22,5	27,2	30,4	27,3
Негативная самооценка здоровья и отсутствие ограничений жизнедеятельности	0,4	1,3	0,0	0,0
Позитивная самооценка здоровья и отсутствие ограничений жизнедеятельности	71,7	63,1	26,1	0,0

Примечание: 100 % по столбцам; \* – рассчитано по данным Российского социального исследования с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic (ver. 22.0).

здоровья и ограничения жизнедеятельности» сильнее всего у женщин в возрасте 20–29 лет и 30–39 лет, слабее всего – среди мужчин и женщин в 60–69 лет. То есть, если у молодых женщин присутствуют ограничения жизнедеятельности и негативная самооценка здоровья, то для них вероятнее и одновременное наличие инвалидности. Низкое значение коэффициента в старших возрастных группах респондентов указывает, что в них выше вероятность недоучета инвалидов, несмотря на худшее состояние здоровья (по сравнению с более младшими возрастами). Такая ситуация может складываться, с одной стороны, из-за снижения у пожилых людей мотивации к оформлению инвалидности после достижения пенсионного возраста, а с другой – вследствие того, что в старшем возрасте вне зависимости от наличия инвалидности выше доля негативных самооценок здоровья. Рассчитанные значения коэффициента свидетельствуют, что вероятность недоучета инвалидности выше для мужчин, по сравнению с женщинами. Исключение составляет только возрастная группа 50–59 лет (табл. 8). Слабая связанность рассмотренных переменных у мужчин может указывать на то, что для них инвалидность не всегда сочетается с ограничениями жизнедеятельности и негативной оценкой здоровья. Если соотнести этот результат с приведенным ранее суждением о большей связанности самооценки здоровья и наличием ограничений жизнедеятельности у мужчин (по сравнению с женщинами), получается следующее: мужчины в большей степени учи-

тывают наличие ограничений жизнедеятельности при самооценке здоровья, но сочетание ограничений и плохого здоровья с меньшей вероятностью соответствует наличию официально установленной инвалидности.

Проанализируем представленность респондентов, для которых выявлено сочетание признаков «негативная самооценка здоровья» и «наличие ограничений жизнедеятельности», не имеющих официального статуса «инвалид», в рассматриваемых половозрастных группах. Наибольшая доля респондентов с указанными характеристиками зафиксирована среди женщин и мужчин в возрасте 60–69 лет (20,3 и 19,5 % соответственно). Учитывая низкую связанность инвалидности с ограничениями жизнедеятельности и негативной самооценкой здоровья в этих категориях респондентов, именно для них наиболее вероятен недоучет численности инвалидов. Среди мужчин 20–29 лет 3 % имели ограничения жизнедеятельности и негативно оценивали свое здоровье. Учитывая, что в этой категории указанные признаки относительно слабо связаны с наличием официально установленной инвалидности, эти 3 % респондентов также могут вносить вклад в формирование скрытой инвалидности. Аналогичное наблюдение касается также и 4,8 % респондентов с такими характеристиками среди мужчин в возрасте 40–49 лет. Как было показано выше, для мужчин в 30–39 лет характерна наименее выраженная взаимосвязь самооценки здоровья и наличия ограничений жизнедеятельности. В то же время сочетание этих характеристик еще

Таблица 8

Значения коэффициента V Крамера для переменных «наличие инвалидности» и «негативная самооценка здоровья и наличие ограничений жизнедеятельности» по половозрастным категориям респондентов\*

Пол респондентов	Возрастные группы респондентов				
	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет
Мужчины	0,263	0,309	0,228	0,368	0,119
Женщины	0,496	0,493	0,401	0,338	0,198

Примечание: \* – рассчитано по данным Российского социального исследования с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic (ver. 22.0).

Распределение численности респондентов, имеющих ограничения жизнедеятельности и негативную самооценку здоровья, по половозрастным группам\*

Пол респондентов	Возраст, лет				
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69
Мужчины, абс.	7	4	9	8	22
в % от численности соответствующей половозрастной группы	3,1	1,5	4,8	5,9	19,5
Женщины, абс.	3	6	10	21	48
в % от численности соответствующей половозрастной группы	1,6	3	5,5	8,5	20,3

Примечание: \* – рассчитано по данным Российского социального исследования с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic (ver. 22.0).

слабее связано с наличием официальной инвалидности. Это указывает на то, что мужчины данной возрастной категории в наименьшей степени склонны обращаться за установлением инвалидности, даже при наличии ограничений жизнедеятельности, а также на вероятное завышение ими самооценок здоровья. Данная категория наиболее сложна для выявления масштабов скрытой инвалидности с использованием методов социологических исследований. Для мужчин в возрасте 50–59 лет характерна наибольшая (по сравнению с другими возрастными категориями мужчин) связанность официальной инвалидности с наличием ограничений жизнедеятельности и негативной самооценкой здоровья. Также для этой категории респондентов наблюдается средняя по силе связь между негативной самооценкой здоровья и наличием ограничений жизнедеятельности. Среди представителей данной категории 5,9 % обладали названными характеристиками, но не имели инвалидности. Этих респондентов можно рассматривать как лиц, которые в будущем, вероятно, обратятся за установлением инвалидности.

Среди женщин доля имеющих ограничения жизнедеятельности и негативно оценивающих свое здоровье составляла от 1,6 % в возрастной группе 20–29 лет до 8,5 % в группе 50–59 лет. Выше было показано, что связанность самооценок здоровья и наличия ограничений жизнедеятельности слабее среди женщин в возрасте 20–29 лет и 40–49 лет, а связь между наличием этих признаков и официальной установленной инвалидностью в этих группах сильнее, чем в старшем возрасте. В то же время женщины, не имеющие ограничений жизнедеятельности, склонны занижать самооценку здоровья. Эти факты указывают на то, что женщины названных групп с меньшей вероятностью будут входить в состав неучтенного контингента инвалидов, поскольку настороженно относятся к состоянию своего здоровья и при необходимости с готовностью обращаются за установлением инвалидности. В группе женщин 50–59 лет, как было показано выше, наблюдается средняя по силе связь ограничений жизнедеятельности и негативной самооценки здоровья с наличием инвалидности. Связь самооценок здоровья и наличия ограничений жизнедея-

тельности в этой группе респондентов лишь немного слабее, чем среди женщин 60–69 лет. Эти факты указывают, что достижение женщинами пенсионного возраста снижает их мотивацию к получению инвалидности, даже при наличии ограничений жизнедеятельности. Следовательно, 8,5 % респондентов данной группы также условно можно отнести к числу неучтенных инвалидов (табл. 9).

**Выводы.** В ходе исследования проверялось предположение о том, что для лиц, не имеющих инвалидности, сочетание ограничений жизнедеятельности и негативной самооценки здоровья может указывать на ее риск в будущем. В свою очередь присутствие в составе населения значительной доли таких лиц может свидетельствовать об их нежелании обращаться за установлением группы инвалидности или о существовании объективных сложностей с получением статуса «инвалид».

Проведенное исследование позволяет заключить, что сочетание таких критериев, как «негативная самооценка здоровья» и «наличие ограничений жизнедеятельности», можно рассматривать как индикатор риска латентной инвалидности среди взрослого населения. Показано, что сочетание этих признаков в большей степени соотносится с официальной инвалидностью у мужчин в возрасте 50–59 лет, женщин – 20–29, 30–39 и 40–49 лет. Респонденты данных групп, имеющие ограничения жизнедеятельности и негативно оценивающие свое здоровье, но без официальной инвалидности, с большей вероятностью формируют недоучтенный контингент инвалидов и обратятся за установлением группы инвалидности в будущем. Несколько сложнее ситуация с мужчинами и женщинами в возрасте 60–69 лет: среди них в наибольшей степени распространены ограничения жизнедеятельности в сочетании с негативной самооценкой здоровья, но эти признаки в меньшей степени, чем в других группах, соотносятся с наличием официально установленной инвалидности. Эти факты могут свидетельствовать либо о нежелании пожилых обращаться за установлением инвалидности, либо на наличие у них определенных трудностей с получением статуса «инвалид». Таким образом, именно для пожилых мужчин и женщин выше вероятность попадания в число неучтенных инвалидов.

Наименее точные результаты в выявлении скрытой инвалидности применение рассматриваемых индикаторов принесло в отношении мужчин в возрасте 30–39 лет. Данная категория респондентов характеризуется слабой связанностью самооценок здоровья и наличия ограничений жизнедеятельности, с одной стороны, и слабой связью между наличием сочетания указанных признаков с официально установленной инвалидностью – с другой.

Практическая значимость определения уровня латентной инвалидности заключается в том, что, с одной стороны, такая оценка позволяет выявлять категории населения с повышенным риском недоучета инвалидности, а с другой стороны, принимать своевременные управленческие решения в сферах профилактики инвалидности и оказания поддержки группам риска. Выявление масштабов латентной инва-

лидности также позволяет снизить вероятность ошибок при прогнозировании объема расходов на социальную поддержку населения и здравоохранение. Учитывая сложность затронутой проблематики, необходимы дополнительные исследования на материалах других репрезентативных социологических опросов (в том числе на региональном уровне) для решения методологических проблем при использовании рассматриваемых критериев при оценке скрытого уровня инвалидности (в том числе в отношении отдельных половозрастных групп населения).

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУН ВолНЦ РАН по теме «Демографическое развитие территорий».

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

### Список литературы

1. Инвалидность и здоровье [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs352/ru/> (дата обращения: 02.05.2020).
2. Васин С.А. Легкое бремя инвалидности [Электронный ресурс] // Демоскоп Weekly. – 2007. – № 283–284. – URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2007/0283/analit07.php> (дата обращения: 23.04.2020).
3. Brief Model Disability Survey. Implementation Guide // World Health Organization. – 2018. – 24 p.
4. Макаренцева А.О., Васин С.А., Хасанова Р.Р. Как оценить число инвалидов в России // Демоскоп Weekly. – 2016. – № 695–696. – URL: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0695/tema01.php> (дата обращения: 29.04.2020).
5. Козырева П.М., Смирнов А.И. Динамика социального самочувствия инвалидов: тревоги и надежды // Социологические исследования. – 2019. – № 8. – С. 62–74.
6. Канева М.А. Социально-экономические, поведенческие и психологические детерминанты самооценки здоровья россиян // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2016. – Т. 12, № 6 (339). – С. 158–171.
7. Кислицына О.Я. Социально-экономические детерминанты здоровья населения // Народонаселение. – 2007. – Т. 36, № 2. – С. 24–37.
8. Канева М.А., Байдин В.М. Гетерогенность ответов при самооценке здоровья россиян // Прикладная эконометрика. – 2018. – Т. 51, № 3. – С. 102–125.
9. Giordano G.N., Lindstrom M. The impact of changes in different aspects of social capital and material conditions on self-rated health over time: A longitudinal cohort study // Social Science & Medicine. – 2010. – Vol. 70, № 5. – P. 700–710. DOI: 10.1016/j.socscimed.2009.10.044
10. Dziadkowiec O., Meissen G.J., Merkle E.C. Perceptions of community, social capital, and how they affect self-reported health: a multilevel analysis // Public Health. – 2017. – № 152, – P. 9–16. DOI: 10.1016/j.puhe.2017.06.003
11. Rose R. How much does social capital add to individual health? A survey study of Russians // Social Science & Medicine. – 2000. – Vol. 51, № 9. – P. 1421–1435. DOI: 10.1016/S0277-9536(00)00106-4
12. Johansson E., Böckerman P., Lundqvist A. Self-reported health versus biomarkers: does unemployment lead to worse health? // Public Health. – 2020. – № 179. – P. 127–134. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.10.005
13. Whitley E., Benzeval M., Popham M. Population Priorities for Successful Aging: A Randomized Vignette Experiment // Journals of Gerontology: Psychological Sciences. – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 293–302. DOI: 10.1093/geronb/gby060
14. Kim D.H., Blyussen P.M. Clustering of office workers from the OFFICAIR study in The Netherlands based on their self-reported health and comfort // Building and Environment. – 2020. – Vol. 176. – P. 106860. DOI: 10.1016/j.buildenv.2020.106860
15. Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Закономерности формирования самооценок здоровья в различных группах населения // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2014. – № 1. – С. 172–178.
16. Fylkesnes K., Førde O.H. Determinants and dimensions involved in self-evaluation of health // Social Science & Medicine. – 1992. – Vol. 35, № 3. – P. 271–279. DOI: 10.1016/0277-9536(92)90023-J
17. Idler E.L. Age Differences in Self-Assessments of Health: Age Changes, Cohort Differences, or Survivorship? // Journal of Gerontology. – 1993. – Vol. 48, № 6. – P. S289–S300. DOI: 10.1093/geronj/48.6.S289
18. Паутова Н.И., Паутов И.С. Гендерные особенности самооценки здоровья и его восприятия как социокультурной ценности (по данным 21-й волны RLMS-HSE) // Женщина в российском обществе. – 2015. – Т. 75, № 2. – С. 60–75.
19. Назарова И.Б. Здоровье занятого населения : монография / Гос. ун-т – Высшая школа экономики. – М.: МАКС Пресс, 2007. – 526 с.
20. Yu A., Liljas A.E.M. The relationship between self-reported sensory impairments and psychosocial health in older adults: a 4-year follow-up study using the English Longitudinal Study of Ageing // Public Health. – 2019. – Vol. 169. – P. 140–148. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.01.018

*Нацун Л.Н. Ограничения жизнедеятельности и негативная самооценка здоровья как индикаторы риска латентной инвалидности: анализ в разрезе половозрастных групп населения // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 145–155. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.14*

## Research article

**RESTRICTED ACTIVITY AND NEGATIVE SELF-ASSESSMENT OF HEALTH  
AS RISK INDICATORS FOR LATENT DISABILITY ANALYSIS PERFORMED  
ON POPULATION GROUPS DIFFERENT AS PER SEX AND AGE****L.N. Natsun**

Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences, 56 a Gor'kogo Str., Vologda, 160014, Russian Federation

*A necessity to detect and assess probable latent disability makes the present research vital; it can be done using available parameters that characterize population health.*

*Our research object was adult population living in the Russian Federation.*

*Our research goal was to reveal a relation between self-assessment of health and health-related restrictions among respondents from different sex and age groups in order to determine latent disability among overall RF population.*

*Previously Russian researchers revealed certain relations between disability and low self-assessment of one's health. However, there was no profound study on an issue related to using such criteria as «negative self-assessment of health» and «restricted activities» used to reveal latent disability. This aspect has not been examined in great detail in domestic research and it makes the present work truly vital. We took data collected via the Russian sociologic study performed within the European sociological study (ESS) in 2018–2019 as well as data from sampling studies on population in the RF performed by the Federal Statistics Service in 2018 and 2019. To analyze a relation between self-assessment of health and existing restricted activity, we calculated Kramer's coefficients for different sex and age groups of respondents who took part in the Russian sociologic study.*

*Calculated Kramer's coefficient values indicate there is an average relation between such parameters as «self-assessment of health» and «existing restricted activity». We established that 7 % of respondents who were not disabled still had health characteristics implying there was a disability risk. It was shown that use of such criteria as «self-assessment of health» and «existing restricted activities» allowed more authentic assessment of latent disability among males aged 50–59 and women aged 20–29, 30–39, and 40–49. In future we plan to obtain more accurate results using data from other representative sociologic studies on population including regional ones.*

**Key words:** population health, disability, restricted activity, self-assessment of health, sociologic study, measuring disability levels.

**References**

1. Disability and health. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health> (02.05.2020).
2. Vasin S.A. Legkoe breyma invalidnosti [Insignificant burden of disability]. *Demoskop Weekly*, 2007, no. 283–284. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2007/0283/analit07.php> (23.04.2020) (in Russian).
3. Brief Model Disability Survey. Implementation Guide. *World Health Organization*, 2018, 24 p.
4. Makarentseva A.O., Vasin S.A., Khasanova R.R. Kak otsenit' chislo invalidov v Rossii [How to estimate a number of disabled people in Russia]. *Demoskop Weekly*, 2016, no. 695–696. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0695/tema01.php> (29.04.2020) (in Russian).
5. Kozyreva P.M., Smirnov A.I. Social well-being dynamics among the disabled: concerns and hopes. *Sotsiologicheskie issledovaniya*, 2019, no. 8, pp. 62–74 (in Russian).
6. Kaneva M.A. Socio-economic, behavioral and psychological determinants of the Russian population's self-reported health assessment. *Natsional'nye interesy: priority i bezopasnost'*, 2016, vol. 12, no. 6 (339), pp. 158–171 (in Russian).
7. Kislitsyna O.Ya. Socio-economic determinants of the population health in Russia. *Narodonaselenie*, 2007, vol. 36, no. 2, pp. 24–37 (in Russian).
8. Kaneva M.A., Baidin V.M. Heterogeneity in reporting self-assessed health of the Russians. *Prikladnaya ekonometrika*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 102–125 (in Russian).

© Natsun L.N., 2021

**Leila N. Natsun** – Research Fellow (e-mail: [leyla.natsun@yandex.ru](mailto:leyla.natsun@yandex.ru); tel.: +7 (8172) 59-78-10 (ext. 318); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-8866>).

9. Giordano G.N., Lindstrom M. The impact of changes in different aspects of social capital and material conditions on self-rated health over time: A longitudinal cohort study. *Social Science & Medicine*, 2010, vol. 70, no. 5, pp. 700–710. DOI: 10.1016/j.socscimed.2009.10.044
10. Dziadkowiec O., Meissen G.J., Merkle E.C. Perceptions of community, social capital, and how they affect self-reported health: a multilevel analysis. *Public Health*, 2017, no. 152, pp. 9–16. DOI: 10.1016/j.puhe.2017.06.003
11. Rose R. How much does social capital add to individual health? A survey study of Russians. *Social Science & Medicine*, 2000, vol. 51, no. 9, pp. 1421–1435. DOI: 10.1016/S0277-9536(00)00106-4
12. Johansson E., Böckerman P., Lundqvist A. Self-reported health versus biomarkers: does unemployment lead to worse health? *Public Health*, 2020, no. 179, pp. 127–134. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.10.005
13. Whitley E., Benzeval M., Popham M. Population Priorities for Successful Aging: A Randomized Vignette Experiment. *Journals of Gerontology: Psychological Sciences*, 2020, vol. 75, no. 2, pp. 293–302. DOI: 10.1093/geronb/gby060
14. Kim D.H., Bluysen P.M. Clustering of office workers from the OFFICAIR study in The Netherlands based on their self-reported health and comfort. *Building and Environment*, 2020, vol. 176, pp. 106860. DOI: 10.1016/j.buildenv.2020.106860
15. Maksimova T.M., Lushkina N.P. Regularities of health self-evaluation formation in different population groups. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*, 2014, no. 1, pp. 172–178 (in Russian).
16. Fylkesnes K., Førde O.H. Determinants and dimensions involved in self-evaluation of health. *Social Science & Medicine*, 1992, vol. 35, no. 3, pp. 271–279. DOI: 10.1016/0277-9536(92)90023-J
17. Idler E.L. Age Differences in Self-Assessments of Health: Age Changes, Cohort Differences, or Survivorship? *Journal of Gerontology*, 1993, vol. 48, no. 6, pp. S289–S300. DOI: 10.1093/geronj/48.6.S289
18. Pautova N.I., Pautov I.S. Gender characteristics of health self-assessment and perception as a socio-cultural value (based on the data of the 21st round of RLMS-HSE). *Zhenshchina v rossiiskom obshchestve*, 2015, vol. 75, no. 2, pp. 60–75 (in Russian).
19. Nazarova I.B. *Zdorov'e zanyatogo naseleniya: monografiya* [Health of the employed population: monograph]. Moscow: MAKSS Press, 2007, 526 p. (in Russian).
20. Yu A., Liljas A.E.M. The relationship between self-reported sensory impairments and psychosocial health in older adults: a 4-year follow-up study using the English Longitudinal Study of Ageing. *Public Health*, 2019, vol. 169, pp. 140–148. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.01.018

**Funding.** The study is accomplished with the State Task for the Vologda Scientific Center of the RAS on the subject entitled «Demographic development of territories».

*Natsun L.N. Restricted activity and negative self-assessment of health as risk indicators for latent disability analysis performed on population groups different as per sex and age. Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 145–155. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.14.eng*

Получена: 16.12.2020

Принята: 04.03.2021

Опубликована: 30.06.2021



Обзорная статья

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПОДХОДОВ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ОБОСНОВАНИИ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

**П.З. Шур, А.А. Хасанова**

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

Принимая во внимание закрепленную на федеральном уровне необходимость гармонизации российских санитарно-эпидемиологических требований с международными стандартами, актуальным направлением является гармонизация нормативов качества атмосферного воздуха с учетом периода их осреднения. Для этого ранее были предложены методические подходы к обоснованию ПДК<sub>ср</sub> химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения.

Проведен обзор применяемых ранее методических подходов к установлению ПДК<sub>ср</sub> и вновь разработанных подходов к обоснованию ПДК<sub>ср</sub> с учетом анализа степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности.

По результатам обзора данных научной литературы выделены ключевые элементы методических подходов, используемых в Российской Федерации и зарубежных странах при обосновании нормативов и стандартов качества атмосферного воздуха с учетом хронического поступления, в соответствии с которыми был проведен дальнейший анализ.

Установлено, что подходы, используемые при разработке ПДК<sub>ср</sub>, являются частично гармонизированными, так как не предполагают применение пороговых уровней (ВМС, ВМСЛ), использование результатов ранее проведенных исследований для установления отправных точек при разработке гигиенических нормативов, не позволяют учесть весь спектр неопределенностей. Не представляется возможным оценить их безопасность по критериям риска для здоровья человека в связи с отсутствием параметров. Методические подходы к обоснованию ПДК<sub>ср</sub> по критериям риска здоровью населения являются полностью гармонизированными. Так, они включают порядок использования ВМС, ВМСЛ для определения отправных точек при разработке нормативов, значения которых могут быть установлены в том числе по данным анализа опубликованных результатов ранее проведенных исследований, а также являются дополненными в области учета факторов неопределенности. Обеспечение безопасности разрабатываемых величин ПДК<sub>ср</sub> достигается, кроме всего прочего, благодаря верификации полученных нормативов по критериям приемлемого (допустимого) риска. В связи с этим они могут быть использованы для разработки гармонизированных ПДК<sub>ср</sub>.

**Ключевые слова:** среднегодовая ПДК, среднесуточная ПДК, гигиенические нормативы, критерии риска, гармонизация, атмосферный воздух, безопасность, методические подходы.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.09.2009 № 761 «Об обеспечении гармонизации российских санитарно-эпидемиологических требований, ветеринарно-санитарных и фитосанитарных мер с международными стандартами»

(с изменениями на 04.09.2012 г.) необходима модернизация нормативно-правового инструментария для контроля качества атмосферного воздуха<sup>1</sup> [1]. Для этого в том числе проводится расширение отечественного списка гигиенических нормативов путем

© Шур П.З., Хасанова А.А., 2021

**Шур Павел Залманович** – доктор медицинских наук, ученый секретарь, главный научный сотрудник (e-mail: shur@ferisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

**Хасанова Анна Алексеевна** – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: KhasanovaAA@inbox.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7438-0358>).

<sup>1</sup> Об обеспечении гармонизации российских санитарно-эпидемиологических требований, ветеринарно-санитарных и фитосанитарных мер с международными стандартами: Постановление Правительства РФ от 28.09.2009 № 761 (с изменениями на 04.09.2012 г.) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_91969/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_91969/) (дата обращения: 01.04.2021); Об утверждении порядка проведения экспертизы правовых актов, устанавливающих санитарно-эпидемиологические требования, на предмет их соответствия международным стандартам: Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 30.07.2010 № 581 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_104442/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104442/) (дата обращения: 25.03.2021).

дополнительного включения среднегодовых предельно допустимых концентраций (ПДК<sub>ср</sub>) содержания химических веществ в атмосферном воздухе. Актуальность данного направления обусловлена тем, что в Российской Федерации для обеспечения безопасности для здоровья населения при неограниченно долгом поступлении химических веществ до недавнего времени применялись среднесуточные предельно допустимые концентрации (ПДК<sub>сс</sub>)<sup>2</sup>. При этом в зарубежных странах величины среднесуточного периода осреднения применяются для оценки воздействия химических веществ в течение 24 ч и проявляющихся за период не более двух недель, а для оценки хронического воздействия используются концентрации среднегодового периода осреднения [1, 2]. Так, за рубежом для контроля качества атмосферного воздуха применяются в том числе стандарты качества, значения которых используются для оценки риска неблагоприятных последствий для здоровья при хроническом поступлении химических веществ [3]. К ним относятся референтные концентрации (*RfCs*) и минимальные уровни риска (*MRL*), в качестве периода хронического воздействия для которых используются величины, соответствующие среднегодовому периоду осреднения [4, 5].

В связи с тем, что государственное управление в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения развивается в русле совершенствования государственных механизмов, ориентируясь на внедрение элементов анализа риска, каждому из элементов системы управления [6–8] необходимо дополнение перечня гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха ПДК<sub>ср</sub>, обоснованных по критериям допустимого (приемлемого) риска для здоровья населения, что позволит применять их в качестве критериев для оценки риска при хроническом ингаляционном воздействии [9–11]. Их соблюдение позволит обеспечить безопасность (отсутствие недопустимого уровня риска для жизни и здоровья населения) при хроническом воздействии компонентов загрязнения атмосферного воздуха.

Исходя из необходимости обоснования среднегодовых гигиенических нормативов по критериям риска, целесообразным является разработка гармонизированных методических подходов на базе существующих отечественных подходов с таковыми, применяемыми для установления параметров для оценки риска [12]. Для этого были предложены методические подходы к обоснованию ПДК<sub>ср</sub> химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения [2]. Они включают в себя алгоритм установления ПДК<sub>ср</sub>, состоящий из определения отправных точек (LOAEL, NOAEL, BMC, BMCL, установленных по результатам анализа

опубликованных результатов ранее проведенных исследований или по результатам проведения эксперимента), установления соответствующих факторов неопределенности (от 1 до 10), обоснования и верификации полученных нормативов по критериям приемлемого (допустимого) риска и оценки безопасности при экспозиции на уровне ПДК<sub>ср</sub> в течение всей жизни человека. Данные подходы могут быть использованы для установления и обоснования гармонизированных ПДК<sub>ср</sub>, что позволит применять их в качестве критериев для оценки риска при хроническом ингаляционном воздействии. Для этого необходимо оценить применяемые ранее методические подходы к установлению ПДК<sub>сс</sub> и вновь предлагаемые подходы к разработке ПДК<sub>ср</sub> с учетом степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности разрабатываемых на их основе нормативов.

**Цель работы** – провести обзор отечественных методических подходов к обоснованию нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом поступлении (ПДК<sub>сс</sub> и ПДК<sub>ср</sub>) с учетом анализа степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1) по результатам обзора данных научной литературы выделить ключевые элементы отечественных и зарубежных методических подходов, используемых при установлении нормативов и стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом поступлении (ПДК<sub>сс</sub> – в Российской Федерации, нормативы и стандарты среднегодового периода осреднения – за рубежом);

2) в рамках выделенных элементов оценить степень гармонизации и обеспечения безопасности отечественных подходов к установлению ПДК<sub>сс</sub> вредных веществ в атмосферном воздухе;

3) в соответствии с полученными результатами провести оценку методических подходов к обоснованию ПДК<sub>ср</sub> химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения с учетом анализа степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели выполнен анализ подходов, используемых в отечественной и международной практике, для установления нормативов и стандартов качества атмосферного воздуха. Они были установлены на базе обзора нормативно-методической базы по данной тематике, а также поиска ранее проведенных исследований в базах данных Research Gate, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar, NCBI PubMed, Elsevier.

<sup>2</sup> Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. – М.: Минздрав СССР; Главное санитарно-эпидемиологическое управление / Утв. Минздравом СССР 15.06.88, № 4681-88. – 1989. – 110 с.

Подходы, используемые в Российской Федерации для установления ПДК<sub>сс</sub> вредных веществ в атмосферном воздухе, были установлены на базе Временных методических указаний по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест № 4681-88 от 15.07.1988<sup>3</sup> и принципов парадигмы гигиенического нормирования. Для анализа подходов к обоснованию ПДК<sub>сг</sub> были использованы методические подходы к обоснованию среднегодовых предельно допустимых концентраций вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест по критериям допустимого риска здоровью человека [2]. Для анализа мирового опыта проведен обзор руководящих документов в области качества атмосферного воздуха Агентства по охране окружающей среды США (US EPA), Европейского союза (ЕС), Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (ATSDR) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4, 5]<sup>3</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам проведенного обзора и анализа данных научной литературы в качестве ключевых элементов отечественных и зарубежных методических подходов, используемых при установлении нормативов и стандартов содержания химических веществ при хроническом ингаляционном поступлении, были выделены:

- 1) время осреднения нормативов;
- 2) использование критерия безопасности (отсутствия недопустимого риска) при обосновании нормативов/стандартов;
- 3) использование опубликованных результатов ранее проведенных исследований для установления исходных параметров при разработке нормативов и стандартов;
- 4) выбор уровней экспозиции, используемых в качестве исходных для установления гигиенических нормативов и стандартов;
- 5) способ учета неопределенностей.

Для оценки хронического воздействия химических веществ при неограниченно долгом ингаляционном поступлении в Российской Федерации в течение длительного времени использовались ПДК<sub>сс</sub>. Среднегодовые концентрации были установлены только для взвешенных частиц РМ<sub>10</sub>, РМ<sub>2,5</sub>, и смолистых веществ (возгоны пека) в составе электролизной пыли выбросов производства алюминия<sup>4</sup>. В мировой практике для обеспечения безопасности при хроническом поступлении химических веществ с атмосферным воздухом используются исключи-

тельно концентрации среднегодового периода осреднения [2]. Их применение в большей мере обеспечивает безопасность для человека в течение всей жизни в связи с тем, что позволяет применять их в качестве критериев для оценки риска здоровью населения, которая на современном этапе развития российского общества востребована на всех уровнях государственного управления, а в большинстве стран мира и международных организаций рассматривается в качестве одного из основных механизмов разработки политики, направленной на снижение негативного воздействия на здоровье населения [6–8, 11, 13, 14]. Использование данной методологии закреплено в системе санитарного законодательства РФ, однако ограничено отсутствием достаточного количества среднегодовых нормативов и учета допустимых уровней риска жизни или здоровью граждан в качестве критериев безопасности факторов окружающей среды [7].

По результатам проведенного обзора и оценки степени гармонизации времени осреднения нормативов, используемого для оценки хронического ингаляционного поступления химических веществ, установлено, что отечественные подходы, применяемые для разработки ПДК<sub>сс</sub>, являются негармонизированными. Это связано с тем, что в мировой практике для оценки хронического действия вредных веществ используются концентрации среднегодового периода осреднения [2].

В качестве следующего ключевого элемента была проведена оценка степени гармонизации в части использования в отечественной и международной практике критерия безопасности (отсутствия недопустимого риска) при обосновании нормативов и стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом воздействии.

В соответствии с методикой оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду, выделяют критерии канцерогенного и неканцерогенного риска. В качестве критерия допустимого неканцерогенного риска принята величина  $HQ \geq 1$ , а канцерогенного риска – более  $1 \cdot 10^{-6}$ , но менее  $1 \cdot 10^{-4}$ . Именно на этом уровне установлено большинство зарубежных и рекомендуемых международными организациями гигиенических нормативов для населения в целом (например для атмосферного воздуха ВОЗ в качестве допустимого риска использует величину  $1 \cdot 10^{-4}$ )<sup>5</sup>. Отечественная методика установления

<sup>3</sup> Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition // World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. – 2000. – 288 p.; Technical Guidance Document on Risk Assessment // European Communities. – 2003. – 337 p.; Guidelines for Human Exposure Assessment (EPA/100/B-19/001) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2019. – 223 p.

<sup>4</sup> ГН 2.1.6.3492-17. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/556185926> (дата обращения: 03.04.2021).

<sup>5</sup> Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.



ПДК<sub>сс</sub> не предусматривает использование критериев допустимого риска.

При оценке степени гармонизации было установлено, что данный элемент является негармонизированным в связи с тем, что методика установления ПДК<sub>сс</sub> не предусматривает использования критериев допустимого риска для здоровья человека, однако они применяются при разработке большинства зарубежных нормативов и стандартов.

По результатам проведенного обзора уровней экспозиции, используемых в качестве исходных для установления гигиенических нормативов и стандартов, было установлено, что в зарубежной практике применяются величины NOAEL (недействующий уровень), LOAEL (пороговый уровень), BMC (реперная концентрация) и BMCL (нижний доверительный предел реперной концентрации)<sup>6</sup> [15–17].

Для большинства видов токсических эффектов считается, что существует концентрация, ниже которой не произойдет побочных эффектов (то есть порога), и она может рассматриваться в первом приближении как пороговая. Одной из таких величин при оценке порога воздействия является NOAEL. В эксперименте NOAEL определяется как самый высокий экспериментально установленный уровень воздействия, при котором отсутствует статистически или биологически значимое увеличение частоты или тяжести побочных эффектов<sup>7</sup>. Если невозможно оценить NOAEL, в оценке используется LOAEL с применением экстраполяции на NOAEL путем использования модифицирующего фактора [15, 17]. LOAEL в эксперименте является самой низкой дозой, связанной с неблагоприятным эффектом. Использование NOAEL имеет ряд ограничений [16, 18–20]. Так, NOAEL по определению является одной из экспериментальных доз и учитывает изменчивость в определении ее статистической значимости по отношению к контрольной группе. В связи с этим нельзя исключать появление неблагоприятных эффектов при NOAEL по статистическим и аналитическим причинам. Кроме того, на величину NOAEL влияет величина выборки, так как ответ при определенной концентрации сравнивается с ответом контрольной группы [21]. В связи с этим возможность наблюдения статистической разницы будет уменьшаться по мере того, как число подвергающихся воздействию животных уменьшается и, следовательно, приводит к увеличению NOAEL [20]. Таким

образом, значение NOAEL зависит от количества экспериментальных концентраций и интервала между ними [22]. Эти и другие ограничения данного подхода побудили к поиску альтернатив, одной из которых стал метод реперной концентрации (BMC), которая представляет собой статистически нижнюю доверительную границу экспозиции, вызывающую установленный негативный эффект [16, 23–26]. BMC может использоваться как в исследованиях на животных, так и для установления контрольных показателей состояния здоровья, на основе эпидемиологических данных<sup>8</sup> [27, 28]. BMCL – это нижний доверительный предел реперной концентрации, определяемый как точка кривой зависимости «доза – реакция», полученная из экспериментальных данных, обычно соответствующая низкому уровню воздействия (от 1 до 10 %). На международном уровне BMC используется US EPA для получения референтных уровней<sup>9</sup> [18]. В рамках ОЭСР и при рассмотрении технических руководящих принципов для новых и существующих химических веществ в ЕС подход с применением реперной дозы также упоминается как альтернатива традиционному подходу с использованием NOAEL [29].

В процессе разработки нормативов и стандартов при наличии данных о нескольких отправных точках выбор делается в пользу показателей, которые требуют применения меньшего количества факторов неопределенности. При этом оптимальным считается использование BMC и BMCL, так как данные показатели разработаны на основе математического моделирования зависимости «доза – ответ» с использованием доступной релевантной информации о других экспериментах [25–28].

В отечественной практике гигиенического нормирования в качестве исходных параметров для установления ПДК<sub>сс</sub> применяются величины пороговой и максимальной неэффективной концентраций, аналогичные зарубежным значениям NOAEL (недействующий уровень) и LOAEL (пороговый уровень), используемых за рубежом<sup>10</sup> [30, 31]. При этом они не предусматривают использования реперных показателей – BMC/BMCL, широко применяемых международными организациями. Таким образом, по результатам проведенного обзора установлена частичная степень гармонизации отечественных подходов, используемых для установления ПДК<sub>сс</sub>, в части набора используемых уровней экспозиции.

<sup>6</sup> Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition // World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. – 2000. – 288 p.; Technical Guidance Document on Risk Assessment // European Communities. – 2003. – 337 p.; Guidelines for Exposure Assessment (EPA/600/Z-92/001) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 1992. – 139 p.

<sup>7</sup> Benchmark Dose Technical Guidance (EPA/100/R-12/001) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2012. – 99 p.

<sup>8</sup> Там же.

<sup>9</sup> Technical Guidance Document on Risk Assessment // European Communities. – 2003. – 337 p.

<sup>10</sup> Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition // World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. – 2000. – 288 p.

В качестве следующего ключевого элемента было проанализировано использование в процессе разработки нормативов и стандартов результатов опубликованных ранее исследований при установлении исходных параметров. Данный подход широко используется в международной практике в связи с тем, что позволяет максимально использовать накопленные в отечественной и мировой научной литературе сведения о действии токсикантов на здоровье, полученные в результате ранее проведенных токсикологических и эпидемиологических исследований, избегая дублирования результатов и, в какой-то мере, снижая трудоемкость процесса и финансовые затраты. В рамках реализации данного этапа анализируется вся доступная информация о проведенных ранее и опубликованных результатах исследований негативного воздействия химического вещества с целью оценки их достаточности для установления исходных параметров для разработки норматива или стандарта [2]. Для этого проводится формирование базы данных ранее проведенных исследований негативного воздействия изучаемого химического вещества, соответствующих критериям релевантности. В качестве источников информации для них используются отечественные и международные базы данных (в том числе Scopus, Web of Science, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar, NCBI PubMed, Elsevier, ResearchGate) и рецензируемые научные издания. Далее необходимо провести качественную оценку сформированной базы данных, по результатам которой осуществляется выбор ключевых исследований, которые оцениваются в соответствии с минимальными критериями полноты базы данных. Если они им соответствуют, то происходит количественная и интегральная оценка отобранных исследований с целью оценки достаточности данных для установления исходных параметров для обоснования гигиенического норматива. Если данных достаточно, то проводится установление норматива или стандарта по результатам ранее проведенных исследований. Если данных недостаточно, то необходимо проведение традиционных экспериментальных токсикологических и / или эпидемиологических исследований или проведение повторного анализа опубликованных данных после появления новых исследований. В рамках данных подходов предусматривается также возможный пересмотр полученных значений после появления новых опубликованных результатов экспериментов о влиянии исследуемого химического вещества, которые могут быть использованы в процессе их разработки и обоснования.

При разработке отечественных ПДК<sub>сс</sub> анализ данных литературы используется для характеристики физико-химических и токсикологических свойств

нормируемого химического вещества. При этом установление исходных параметров, на основе которых проводится разработка норматива, осуществляется исключительно по результатам проведения экспериментальных исследований.

По результатам оценки степени гармонизации данного элемента установлено, что он является частично гармонизированным, так как методика установления ПДК<sub>сс</sub> не предусматривает использования результатов ранее проведенных исследований при разработке нормативов, однако они применяются для характеристики вещества на этапе разработки дизайна эксперимента.

В соответствии с результатами проведенного обзора отечественных и зарубежных нормативно-методических документов, установление нормативов и стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом поступлении осуществляется на основе отправных точек с корректировкой при помощи факторов неопределенности при разработке зарубежных стандартов качества атмосферного воздуха и коэффициентов запаса в практике гигиенического нормирования, в том числе при разработке ПДК<sub>сс</sub> [4, 5, 32–34].

Коэффициент запаса устанавливается в зависимости от общего представления об опасности вещества как по параметрам токсикометрии, так и по качественным показателям его действия; вариабельности видовой чувствительности; условий и факторов, влияющих на точность обоснованных в эксперименте пороговых величин, коэффициента экстраполяции данных, полученных на ограниченном числе экспериментальных животных, на человеческую популяцию<sup>11</sup>. То есть они учитывают, во сколько раз ПДК<sub>сс</sub> вредного вещества, устанавливаемая для человека, меньше порога хронического действия этого вещества, установленного в опытах на животных.

Международные организации и страны ЕС при разработке стандартов качества атмосферного воздуха при учете неопределенностей используют факторы неопределенности (*UF*), разработанные для большинства областей, в которых возможно возникновение неопределенностей [35, 36]. Так, выделяют факторы, которые учитывают внутривидовую неопределенность (наиболее чувствительные группы), межвидовую неопределенность (при переносе результатов лабораторных экспериментов на человека), экстраполяцию данных, полученных в острых, субхронических, хронических исследованиях на период всей жизни, использование порогового уровня вместо недействующего, использование неполных массивов данных<sup>12</sup> [32, 34, 37, 38]. Таким образом, подход с использованием *UF* позволяет учесть большее количество

<sup>11</sup> Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. – М.: Минздрав СССР; Главное санитарно-эпидемиологическое управление / Утв. Минздравом СССР 15.06.88, № 4681-88. – 1989. – 110 с.

<sup>12</sup> Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition // World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. – 2000. – 288 p.; Guidelines for Human Exposure Assessment (EPA/100/B-19/001) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2019. – 223 p.

неопределенностей, чем подход, реализуемый посредством применения коэффициентов запаса, и позволяет разрабатывать нормативы, соответствующие более низким уровням воздействия, чем те, которые по имеющимся данным могут вызывать неблагоприятные последствия для здоровья у наиболее чувствительных групп населения.

На основании проведенного обзора установлено, что данный элемент является частично гармонизированным, так как методика установления ПДК<sub>сс</sub> с использованием коэффициентов запаса не позволяет учесть весь спектр неопределенностей, формирующихся в процессе разработке нормативов.

Таким образом, по результатам обзора и оценки степени гармонизации отечественных методических подходов, используемых при установлении ПДК<sub>сс</sub>, установлено, что они являются частично гармонизированными, так как не предполагают использования критериев допустимого риска для здоровья человека, применения пороговых уровней (ВМС, ВМСL) и факторов неопределенности, а также использования опубликованных результатов ранее проведенных исследований при обосновании нормативов. Оценить безопасность (отсутствие недопустимого риска) ПДК<sub>сс</sub>, разработанных на базе существующих подходов, не представляется возможным в связи с тем, что для них отсутствуют необходимые параметры.

В соответствии с полученными результатами были разработаны предложения, позволяющие обеспечить полную степень гармонизации отечественных подходов в рамках выделенных элементов (таблица).

В соответствии с разработанными предложениями проведена оценка методических подходов к обоснованию ПДК<sub>сг</sub> химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения с учетом анализа степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности. Установлено, что они являются полностью гармонизированными с международными подходами, так как предусматривают установление ПДК<sub>сг</sub> и критериев допустимого риска при их обосновании для оценки хронического ингаляционного воздействия химических веществ. В рамках данных подходов разработан порядок использования NOAEL, LOAEL, ВМС, ВМСL для установления гигиенических нормативов, значения которых могут быть установлены в том числе по данным анализа опубликованных результатов ранее проведенных исследований. Для учета неопределенностей предусмотрен расширенный список областей, дополненный в области уточнения значений в гармонизированных диапазонах. С позиции оценки безопасности среднегодовые нормативы, разработанные в соответствии с данными методическими подходами, обеспечивают отсутствие недопустимого риска в связи с тем, что при их установлении используются критерии приемлемого риска, а также предусматривается верификация полученных величин ПДК<sub>сг</sub> с применением эволюционных моделей для расчета соответствия риска здоровью при пожизненной экспозиции уровню допустимого риска. Все это позволяет разрабатывать ПДК<sub>сг</sub>, не приводящие к возникновению неприемлемого риска для здоровья населения, в том числе чувствительных групп в течение всей жизни.

Предложения по гармонизации отечественных методических подходов к установлению ПДК<sub>сс</sub> содержания химических веществ в атмосферном воздухе

Точка гармонизации	Существующее положение		Предложения по гармонизации отечественных подходов
	Российская Федерация	Зарубежные страны и международные организации	
1. Осреднение нормативов при хроническом ингаляционном поступлении	В основном ПДК <sub>сс</sub> и несколько ПДК <sub>сг</sub>	Нормативы и стандарты со среднегодовым периодом осреднения	Дополнить перечень отечественных нормативов ПДК <sub>сг</sub>
2. Использование критерия безопасности (отсутствия недопустимого риска) при обосновании нормативов / стандартов	Не используются	Используются критерии допустимого риска	Предусмотреть использование критериев допустимого риска при обосновании гигиенических нормативов
3. Выбор уровней экспозиции, используемых в качестве исходных для установления гигиенических нормативов и стандартов	Минимальная действующая концентрация и максимально недействующая концентрация	LOAEL (минимально действующая концентрация), NOAEL (максимально недействующая концентрация), ВМС, ВМСL (пороговые уровни)	Разработать порядок использования NOAEL, LOAEL, ВМС, ВМСL для установления гигиенических нормативов
4. Использование результатов ранее проведенных исследований для установления исходных параметров при разработке нормативов	Анализ ранее проведенных исследований используется для характеристики вещества, а отправные точки устанавливаются по результатам проведения экспериментальных исследований	Отправные точки могут быть установлены только по результатам анализа ранее проведенных опубликованных исследований	Разработать методические подходы по обоснованию нормативов с использованием результатов ранее проведенных исследований
5. Способ учета неопределенностей	Коэффициенты запаса	Факторы неопределенности (позволяют учесть более широкий спектр неопределенностей)	Модифицировать отечественную систему учета неопределенностей при разработке нормативов путем включения дополнительных областей

Гармонизированные методические подходы к обоснованию ПДК<sub>сг</sub> химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения были использованы в рамках СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»<sup>13</sup>. Однако некоторые из полученных значений численно не совпадают с референсными уровнями (*RfC*) изложенными в рамках «Руководства по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду»<sup>14</sup>, являющегося основополагающим документом при проведении процедуры оценки риска. Это обусловлено действием так называемого принципа обновления установленных значений после появления новых данных, которые могут быть использованы в процессе их разработки и обоснования. Так, для ртути ПДК<sub>сг</sub> была установлена на два порядка ниже, чем *RfC*, что обусловлено тем, что ОЕННА в 2008 г. было утверждено новое более низкое значение уровня LOAEL влияния на нервную систему человека [39]; отличия значений для этилбензола наблюдаются в связи с тем, что для данного вещества в 2010 г. ATSDR была обновлена LOAEL, на базе которого предложено более низкое значение MRL [40]; для этилбензола значения LOAEL были обновлены ATSDR в 2012 г., что также привело к отличиям в разработанных на их основе нормативов [41]. Отличия значений ПДК<sub>сг</sub> от *RfC* для таких веществ, как тетрахлорметан, хлорэтан, хлорэтен, отмечаются в связи с тем, что значения *RfC* установлены по критериям только неканцерогенного риска, а значения ПДК<sub>сг</sub> были рассчитаны по критериям и неканцерогенного, и канцерогенного рисков, что обеспечивает большую степень безопасности при хроническом поступлении данных веществ. В связи с вышеизложенным отличия количественных значений были обусловлены появлением новых данных, позволивших принять новые значения.

Таким образом, методические подходы к обоснованию ПДК<sub>сг</sub> химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения являются полностью гармонизированными с международными подходами и позволяют разрабатывать ПДК<sub>сг</sub>, не приводящие к возникновению неприемлемого риска для здоровья населения, в том числе чувствительных групп, в течение всей жизни.

**Выводы.** По результатам аналитического обзора данных научной литературы были выделены ключевые элементы отечественных и зарубежных методических подходов, используемых при установлении нормативов и стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом ингаляционном поступлении, включаю-

щие в себя время осреднения нормативов, выбор отправных точек, использование опубликованных результатов ранее проведенных исследований для установления исходных параметров при разработке нормативов, способ учета неопределенностей и использование критерия безопасности (отсутствия недопустимого риска). Установлено, что подходы, используемые при разработке ПДК<sub>сг</sub> являются частично гармонизированными, так как не предполагают применение пороговых уровней (BMC, BMCL) и использование опубликованных результатов ранее проведенных исследований для установления отправных точек при разработке гигиенических нормативов, а также не позволяют учесть весь спектр неопределенностей, формирующихся в процессе их разработки. Не представляется возможным оценить безопасность среднесуточных нормативов по критериям риска для здоровья человека в связи с тем, что для них отсутствуют необходимые параметры для проведения оценки риска. На основе полученных результатов были разработаны предложения, позволяющие обеспечить полную степень гармонизации отечественных подходов с мировой практикой, которые были полностью учтены в рамках методических подходов к обоснованию ПДК<sub>сг</sub> химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения. Данные подходы являются полностью гармонизированными, так как предусматривают установление ПДК<sub>сг</sub> для оценки влияния хронического поступления вредных веществ; предлагают порядок использования NOAEL, LOAEL, BMC, BMCL для установления отправных точек при разработке нормативов, значения которых могут быть установлены в том числе по данным анализа опубликованных результатов ранее проведенных исследований; являются дополненными в области факторов неопределенности. Обеспечение безопасности разрабатываемых величин ПДК<sub>сг</sub> достигается, кроме всего прочего, благодаря использованию при их разработке критериев приемлемого риска, что позволяет разрабатывать среднегодовые нормативы, не приводящие к возникновению неприемлемого риска для здоровья населения, в том числе чувствительных групп населения, в течение всей жизни. Методические подходы к обоснованию ПДК<sub>сг</sub> химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью являются полностью гармонизированными и могут быть использованы для разработки гармонизированных ПДК<sub>сг</sub>.

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

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

<sup>13</sup> СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 03.04.2021).

<sup>14</sup> Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

## Список литературы

1. Проблемы гармонизации нормативов атмосферных загрязнений и пути их решения / С.Л. Авалиани, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Н.С. Скворцова, В.А. Кислицин, А.Л. Мишина // Гигиена и санитария. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 75–78.
2. Совершенствование методических подходов к обоснованию среднегодовых предельно допустимых концентраций вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест по критериям допустимого риска здоровью человека / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, К.В. Четверкина, А.А. Хасанова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 39–48. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.05
3. Синицына О.О., Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В. Научные основы единого эколого-гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде // Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды / под ред. Ю.А. Рахманина. – М.: Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина. – 2001. – С. 106–123.
4. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. Reference Dose/Reference Concentration (RfD/RfC) Technical Panel. Final report (EPA/630/P-02/002F) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. EPA, 2002. – 192 p.
5. Minimal Risk Levels (MRLs) [Электронный ресурс] // The Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/minimalrisklevels/> (дата обращения: 15.03.2021).
6. Методы и технологии анализа риска здоровью в системе государственного управления при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения / Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова, И.В. Май, П.З. Шур // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 93–98.
7. Актуальные проблемы правовой и научно-методической поддержки обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации как стратегической государственной задачи / Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова, Г.Г. Онищенко, И.В. Май // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 5–9.
8. Методические подходы, опыт и перспективы реализации рискованной модели надзорной деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, управления риском для здоровья населения и защиты прав потребителей / В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, О.В. Диконская, М.А. Гилева, А.П. Боярский // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 104–108.
9. Актуальные проблемы управления рисками здоровью населения в России / В.Н. Ракитский, С.Л. Авалиани, Т.А. Шашина, Н.С. Додина // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 572–575.
10. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 8. – С. 701–707.
11. Научная концепция развития нормативно-методической основы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / А.Ю. Попова, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, М.С. Орлов // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 12. – С. 1226–1230.
12. Авалиани С.Л., Мишина А.Л. О гармонизации подходов к управлению качеством атмосферного воздуха // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – Т. 216, № 3. – С. 44–48.
13. Опыт обоснования гигиенических нормативов безопасности пищевых продуктов с использованием критериев риска здоровью населения / Н.В. Зайцева, В.А. Тутельян, П.З. Шур, С.А. Хотимченко, С.А. Шевелева // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 70–74.
14. Применение методологии оценки риска для здоровья населения от вредных факторов окружающей среды в практической деятельности управления Роспотребнадзора / Е.Е. Андреева, А.В. Иваненко, В.А. Силиверстов, Е.В. Судакова // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 219–222.
15. Gaylor D., Kodell R. A procedure for developing risk-based reference doses // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 35, № 2. – P. 137–141. DOI: 10.1006/rtph.2002.1533
16. Travis K.Z., Pate I., Welsh Z.K. The role of the benchmark dose in a regulatory context // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 280–291. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.07.003
17. Procedures for calculating benchmark doses for health risk assessment / D. Gaylor, L. Ryan, D. Krewski, Y. Zhu // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1998. – Vol. 28, № 2. – P. 150–164. DOI: 10.1006/rtph.1998.1247
18. The benchmark dose method-review of available models, and recommendations for application in health risk assessment / A. Filipsson, S. Sand, J. Nilsson, K. Victorin // Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – Vol. 33, № 5. – P. 505–542.
19. Dorato M.A., Engelhardt J.A. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues, and definition(s) // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2005. – Vol. 42, № 3. – P. 265–274. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.05.004
20. Faustman E., Bartell S. Review of Noncancer Risk Assessment: Application of the Benchmark Dose Methods // Human and Ecological Risk Assessment. – 1997. – Vol. 3, № 5. – P. 893–920. DOI: 10.1080/10807039709383733
21. Herrman J.L., Younes M. Background to the ADI/TDI/PTWI // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 30, № 2. – P. 109–113. DOI: 10.1006/rtph.1999.1335
22. Speijers G. J. Precision of estimates of an ADI (or TDI or PTWI) // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 30, № 2. – P. 87–93. DOI: 10.1006/rtph.1999.1331
23. Standardizing benchmark dose calculations to improve science-based decisions in human health assessments / J.A. Wignall, A.J. Shapiro, F.A. Wright, T.J. Woodruff, W.A. Chiu, K.Z. Guyton, I. Rusyn // Environ. Health Perspect. – 2014. – Vol. 122, № 5. – P. 499–505. DOI: 10.1289/ehp.1307539
24. Identification of a critical dose level for risk assessment: developments in benchmark dose analysis of continuous endpoints / S. Sand, D. Rosen, K. Victorin, A.F. Filipsson // Toxicol. Sci. – 2006. – Vol. 90, № 1. – P. 241–251. DOI: 10.1093/toxsci/kfj057

25. Edler L., Kopp-Schneider A. Statistical models for low dose exposure // *Mutat. Res.* – 1998. – Vol. 405, № 2. – P. 227–236. DOI: 10.1016/s0027-5107(98)00140-7
26. Crump K. Calculation of the benchmark doses from continuous data // *Risk Anal.* – 1995. – Vol. 15, № 1. – P. 79–89. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1995.tb00095.x
27. Crump K. Critical issues in benchmark calculations from continuous data // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 133–153. DOI: 10.1080/20024091064200
28. Budtz-Jorgensen E. Benchmark dose calculations from epidemiological data // *Biometrics.* – 2001. – Vol. 57, № 3. – P. 698–706. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2001.00698.x
29. Krewski D., Zhu Y., Fung, K. Benchmark doses for developmental toxicants // *Inhalation Toxicology.* – 1999. – Vol. 11, № 6–7. – P. 579–591. DOI: 10.1080/089583799196998
30. Hazard identification by methods of animal-based toxicology / S.M. Barlow, J.B. Greig, J.W. Bridges, A. Carere, A.J.M. Carpy, C.L. Galli, J. Kleiner, I. Knudsen [et.al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2002. – Vol. 40, № 2–3. – P. 145–191. DOI: 10.1016/s0278-6915(01)00117-x
31. McClellan R.O. Human health risk assessment: A historical overview and alternative paths forward // *Inhal. Toxicol.* – 1999. – Vol. 11, № 6–7. – P. 477–518. DOI: 10.1080/089583799196880
32. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (EPA/600/8-90/066F) // Office of Research and Development. – USA: U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, 1994. – 289 p.
33. Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC: The National Academies Press, 2014. – 170 p.
34. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment // World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (IPCS). – Harmonization Project Document. – 2005. – № 2. – 100 p.
35. Хасанова А.А. Анализ отечественных и зарубежных методических подходов к учету неопределенностей при установлении гигиенических нормативов содержания вредных веществ в атмосферном воздухе // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2020 и круглым столом по безопасности питания: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Издательство Пермского национального исследовательского политехнического университета. – 2020. – Т. 1. – С. 100–107.
36. A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation – Considerations for application of adjustment factors / R.G. Sussman, B.D. Naumann, T. Pfister, C. Sehner, C. Seaman, P.A. Weideman // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 79, № 1. – P. 57–66. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.023
37. Uncertainty factors: Their use in human health risk assessment by UK Government // The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. – Institute for Environment and Health, 2003. – 73 p.
38. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report) (EPA/600/R-09/052F). – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2011. – 1436 p.
39. ОEHHA Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Level (REL) [Электронный ресурс] // The Office of Environmental Health Hazard Assessment. – URL: <https://oehha.ca.gov/> (дата обращения: 20.05.2021).
40. Toxicological profile for ethylbenzene. – U.S. Department of health and human services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010. – 341 p.
41. Toxicological profile for styrene. – U.S. Department of health and human services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010. – 283 p.

*Шур П.З., Хасанова А.А. Аналитический обзор подходов к обеспечению безопасности при обосновании гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 156–167. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.15*

UDC 613; 614  
DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.15.eng

Read  
online 

Review

## ANALYTICAL REVIEW OF APPROACHES TO PROVIDING SAFETY WHEN SUBSTANTIATING HYGIENIC STANDARDS FOR CHEMICALS CONTENTS IN AMBIENT AIR

**P.Z. Shur, A.A. Khasanova**

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

*A necessity to harmonize Russian sanitary-epidemiologic approaches with international standards is fixed in the federal legislation in the RF; given that, it seems vital to harmonize standards for ambient air quality taking into account a period of their averaging. To do that, previously methodical approaches were suggested to substantiating average annual MPC of chemicals in ambient air as per health risk criteria.*

*The research goal here was to make a review of previously applied and newly created methodical approaches to establishing average annual MPC taking into account an extent to which they were harmonized with international approaches and their capacity to provide safety for population.*

*As per results obtained via the performed literature review, we spotted out key elements in methodical approaches applied in the RF and abroad when substantiating standards for ambient air quality taking into account chronic inhalation exposure; the further analysis was performed in accordance with them.*

*It was detected that approaches applied to establish average annual MPC were partially harmonized since they didn't involve using threshold levels (BMC, BMCL); use of results obtained in previous studies to establish starting points in developing hygienic standards does not allow taking all the existing uncertainties into account. It seems impossible to estimate their safety as per health risk criteria due to absence of relevant parameters. Methodical approaches to substantiating average annual MPC as per health risk criteria are fully harmonized. Thus, they involve using BMC and BMCL for determining starting points when standards are being developed; values for such starting points can be established, among other things, as per data obtained via analyzing results of previous studies and are also supplemented when it comes down to taking uncertainty factors into account. Safety of developed average annual MPC is provided, among other things, due to obtained standards being verified as per acceptable (permissible) risk criteria. Given that, they can be used for developing harmonized average annual MPC.*

**Key words:** average annual MPC, average daily MPC, hygienic standards, risk criteria, harmonization, ambient air, safety, methodical approaches.

### References

1. Avaliani S.L., Novikov S.M., Shashina T.A., Skvortsova N.S., Kislitsin V.A., Mishina A.L. Problems and ways of solutions to harmonize standards for air pollution. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 5, pp. 75–78 (in Russian).
2. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Chetverkina K.V., Khasanova A.A. Developing methodical approaches to substantiating average annual maximum permissible concentrations of hazardous substances in ambient air in settlements as per acceptable health risk. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 3, pp. 39–48. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.05.eng
3. Sinitsyna O.O., Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V. Nauchnye osnovy edinogo ekologo-gigienicheskogo normirovaniya khimicheskikh veshchestv v okruzhayushchei srede [Scientific grounds for unified ecological-hygienic standardization of chemicals in the environment]. *Itogi i perspektivy nauchnykh issledovaniy po problem ekologii cheloveka i gigieny okruzhayushchei sredy*. In: Yu.A. Rakhmanin ed. Moscow, Nauchno-issledovatel'skii institute ekologii cheloveka i gigieny okruzhayushchei sredy im. A.N. Sysina Publ., 2001, pp. 106–123 (in Russian).
4. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. Reference Dose/Reference Concentration (RfD/RfC) Technical Panel. Final report (EPA/630/P-02/002F). *Risk Assessment Forum*. Washington, DC, U.S.EPA, 2002, 192 p.

© Shur P.Z., Khasanova A.A., 2021

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

**Anna A. Khasanova** – Researcher in the Health Risk Analysis Department (e-mail: KhasanovaAA@inbox.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7438-0358>).

5. Minimal Risk Levels (MRLs). *The Agency for Toxic Substances and Disease Registry*. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/minimalrisklevels/> (15.03.2021).
6. Zaitseva N.V., Popova A.Yu., May I.V., Shur P.Z. Methods and technologies of health risk analysis in the system of state management under assurance of the sanitation and epidemiological welfare of population. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 93–98 (in Russian).
7. Zaitseva N.V., Popova A.Yu., Onishchenko G.G., May I.V. Current problems of regulatory and scientific-medical support for the assurance of the sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation as the strategic government task. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 5–9 (in Russian).
8. Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Dikonskaya O.V., Gileva M.A., Boyarskii A.P. Methodical approaches, experience and perspectives of the implementation of the risk model of surveillance activities in the sphere of the assurance of sanitary and epidemiological welfare of population, population's health risk management and the consumer rights protection. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 104–108 (in Russian).
9. Rakitskii V.N., Avaliani S.L., Shashina T.A., Dodina N.S. Actual problems of population health risks management in Russia. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 6, pp. 572–575 (in Russian).
10. Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 8, pp. 701–707 (in Russian).
11. Popova A.Yu., Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Orlov M.S. The paradigm of the development of the regulatory and methodological framework aimed to maintain sanitary and epidemiological welfare of the population. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 12, pp. 1226–1230 (in Russian).
12. Avaliani S.L., Mishina A.L. Harmonization of approaches to management of air quality. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2011, vol. 216, no. 3, pp. 44–48 (in Russian).
13. Zaitseva N.V., Tutel'yan V.A., Shur P.Z., Khotimchenko S.A., Sheveleva S.A. Experience of justification of hygienic standards of food safety with the use of criteria for the risk for population health. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 5, pp. 70–74 (in Russian).
14. Andreeva E.E., Ivanenko A.V., Siliverstov V.A., Sudakova E.V. Application of methodology for the assessment of risk for public health from harmful environmental factors in the practice activity of the office of service for supervision of consumer rights protection and human welfare in the city of Moscow. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 2, pp. 219–222 (in Russian).
15. Gaylor D., Kodell R. A procedure for developing risk-based reference doses. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2002, vol. 35, no. 2, pp. 137–141. DOI: 10.1006/rtp.2002.1533
16. Travis K.Z., Pate I., Welsh Z.K. The role of the benchmark dose in a regulatory context. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2005, vol. 43, no. 3, pp. 280–291. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.07.003
17. Gaylor D., Ryan L., Krewski D., Zhu Y. Procedures for calculating benchmark doses for health risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1998, vol. 28, no. 2, pp. 150–164. DOI: 10.1006/rtp.1998.1247
18. Filipsson A., Sand S., Nilsson J., Victorin K. The benchmark dose method-review of available models, and recommendations for application in health risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2003, vol. 33, no. 5, pp. 505–542.
19. Dorato M.A., Engelhardt J.A. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues, and definition(s). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2005, vol. 42, no. 3, pp. 265–274. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.05.004
20. Faustman E., Bartell S. Review of Noncancer Risk Assessment: Application of the Benchmark Dose Methods. *Human and Ecological Risk Assessment*, 1997, vol. 3, no. 5, pp. 893–920. DOI: 10.1080/10807039709383733
21. Herrman J.L., Younes M. Background to the ADI/TDI/PTWI. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1999, vol. 30, no. 2, pp. 109–113. DOI: 10.1006/rtp.1999.1335
22. Speijers G. J. Precision of estimates of an ADI (or TDI or PTWI). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1999, vol. 30, no. 2, pp. 87–93. DOI: 10.1006/rtp.1999.1331
23. Wignall J.A., Shapiro A.J., Wright F.A., Woodruff T.J., Chiu W.A., Guyton K.Z., Rusyn I. Standardizing benchmark dose calculations to improve science-based decisions in human health assessments. *Environ. Health Perspect.*, 2014, vol. 122, no. 5, pp. 499–505. DOI: 10.1289/ehp.1307539
24. Sand S., Rosen D., Victorin K., Filipsson A.F. Identification of a critical dose level for risk assessment: developments in benchmark dose analysis of continuous endpoints. *Toxicol. Sci.*, 2006, vol. 90, no. 1, pp. 241–251. DOI: 10.1093/toxsci/kfj057
25. Edler L., Kopp-Schneider A. Statistical models for low dose exposure. *Mutat. Res.*, 1998, vol. 405, no. 2, pp. 227–236. DOI: 10.1016/s0027-5107(98)00140-7
26. Crump K. Calculation of the benchmark doses from continuous data. *Risk Anal.*, 1995, vol. 15, no. 1, pp. 79–89. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1995.tb00095.x
27. Crump K. Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2002, vol. 32, no. 3, pp. 133–153. DOI: 10.1080/20024091064200
28. Budtz-Jorgensen E. Benchmark dose calculations from epidemiological data. *Biometrics*, 2001, vol. 57, no. 3, pp. 698–706. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2001.00698.x
29. Krewski D., Zhu Y., Fung K. Benchmark doses for developmental toxicants. *Inhalation Toxicology*, 1999, vol. 11, no. 6–7, pp. 579–591. DOI: 10.1080/089583799196998
30. Barlow S.M., Greig J.B., Bridges J.W., Carere A., Carpy A.J.M., Galli C.L., Kleiner J., Knudsen I. [et.al.]. Hazard identification by methods of animal-based toxicology. *Food Chem. Toxicol.*, 2002, vol. 40, no. 2–3, pp. 145–191. DOI: 10.1016/s0278-6915(01)00117-x
31. McClellan R.O. Human health risk assessment: A historical overview and alternative paths forward. *Inhal. Toxicol.*, 1999, vol. 11, no. 6–7, pp. 477–518. DOI: 10.1080/089583799196880



32. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (EPA/600/8-90/066F). Office of Research and Development. USA, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, 1994, 289 p.
33. Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC, The National Academies Press Publ., 2014, 170 p.
34. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (IPCS). Harmonization Project Document, no. 2, 100 p.
35. Khasanova A.A. Analiz otechestvennykh i zarubezhnykh metodicheskikh podkhodov k uchetu neopredelennosti pri ustanovlenii gigienicheskikh normativov sodержaniya vrednykh veshchestv v atmosfernom vozdukh [Analysis of domestic and foreign methodical approaches to taking uncertainties into account when developing hygienic standards for adverse chemicals contents in ambient air]. *Analiz riska zdorov'yu - 2020 sovmestno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu RISE-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya: Materialy X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm', Izdatel'stvo Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta Publ., 2020, vol. 1, pp. 100–107 (in Russian).
36. Sussman R.G., Naumann B.D., Pfister T., Sehner C., Seaman C., Weideman P.A. A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation—Considerations for application of adjustment factors. *Regul. Toxicol. Pharmacol*, 2016, vol. 79, no. 1, pp. 57–66. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.023
37. Uncertainty factors: Their use in human health risk assessment by UK Government. The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. Institute for Environment and Health, 2003, 73 p.
38. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report) (EPA/600/R-09/052F). Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency, 2011, 1436 p.
39. OEHHA Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Level (REL). The Office of Environmental Health Hazard Assessment. Available at: <https://oehha.ca.gov/> (20.05.2021).
40. Toxicological profile for ethylbenzene. U.S. Department of health and human services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010, 341 p.
41. Toxicological profile for styrene. U.S. Department of health and human services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010, 283 p.

*Shur P.Z., Khasanova A.A. Analytical review of approaches to providing safety when substantiating hygienic standards for chemicals contents in ambient air. Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 156–167. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.15.eng*

Получена: 08.04.2021

Принята: 16.06.2021

Опубликована: 30.06.2021



## COVID-19: НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

П.С. Спенсер<sup>1</sup>, Г. Роман<sup>2</sup>, А. Бюге<sup>3</sup>, А. Гехт<sup>4</sup>, Ж. Рейс<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Орегонский университет здоровья и науки, США, г. Орегон, 97201, г. Портланд

<sup>2</sup>Методистская больница Хьюстона, США, TX 77030, г. Хьюстон, Фаннин стрит, 6560

<sup>3</sup>Университет Клод Бернард Лион-1, Франция, 69622, г. Вийербан, Бульвар 11 ноября 1918 г., 43

<sup>4</sup>Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева, Россия, 115419, г. Москва, ул. Донская, 43

<sup>5</sup>Университет Страсбурга, Франция, 67205, г. Страсбург, Оберхаусберген, ул. Рю де Луар, 3

*COVID-19 – это, в первую очередь, респираторное заболевание человека, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. Но в большинстве случаев оно затрагивает и нервную систему: его последствия могут ощущаться в течение многих месяцев. Последствия острой фазы заболевания COVID-19 – ослабевающие и возвращающиеся неврологические и нервно-психиатрические симптомы как у детей, так и у взрослых, включая и тех, кто переболел в довольно легкой форме.*

*Вследствие того, что длительное негативное воздействие COVID-19 на центральную и периферийную нервную систему невозможно игнорировать, необходимо осуществлять мониторинг здоровья как бывших пациентов, так и общества в целом. В настоящее время актуальными являются не только глобальная иммунизация против SARS-CoV-2, но и возобновление прекращенных программ массовой вакцинации против других вирусных заболеваний (например кори и полиомиелита), которые могут оказывать воздействие на нервную систему.*

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, PASC: постковидный синдром (длительный COVID-19), вакцины.

**Происхождение COVID-19.** Очевидно, пандемия COVID-19 началась в Китае в конце 2019 г., когда произошла передача однорядного РНК-вируса от животного (летучей мыши) к человеку. Возможно, через промежуточного носителя с последующей эффективной передачей от человека к человеку. Впервые заболевание было зарегистрировано в провинции Хубэй, в центральном Китае [1–7]. С учетом того, что эта страна ранее уже сталкивалась с коронавирусными заболеваниями животных и человека, включая тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и свиной синдром острой диареи, в марте 2019 г. китайские ученые предсказали, что коронавирус, переданный человеку от летучих мышей, может в будущем вызвать вспышку заболевания, подобного SARS, и случится это, скорее всего, в Китае [8]. В 2020 г. вирус SARS-CoV-2 и его мутации распространились по всему миру, и к 1 мая 2021 г.

ВОЗ сообщила о более чем 150 млн подтвержденных случаев COVID-19 со средней смертностью от заболевания на уровне 2,1 %.

**Острая фаза COVID-19.** Вирус SARS-CoV-2 нацеливается, проникает и размножается в клетках с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (ACE2) во всем организме человека, включая нервную систему [9–14]. Люди с относительным недостатком ACE2 в организме, включая пожилых и страдающих от определенных неинфекционных заболеваний (гипертония, диабет, сердечно-сосудистое заболевание или рак), подвержены более высокому риску тяжелой формы COVID-19 [15–17]. Иммунная система атакует чужеродный шип-протеин SARS-CoV-2, что приводит к локальному воспалению и образованию цитокинов и хемокинов. Инфекция сосудистого эндотелия может привести к нарушениям в гематоэнцефалическом барьере [18],

© Спенсер П.С., Роман Г., Бюге А., Гехт А., Рейс Ж., 2021

**Спенсер С. Питер** – профессор (e-mail: spencer@ohsu.edu; тел.: +1 503-494-1085; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-2639>).

**Роман С. Густаво** – доктор медицинских наук, директор (e-mail: GCRoman@houstonmethodist.org; тел.: +1 713-441-1150; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-445X>).

**Бюге Ален** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник (e-mail: a.buguet@free.fr; тел.: +334-72-44-80-00; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8346-828X>).

**Гехт Алла Борисовна** – доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: guekht@gmail.com; тел.: 8 (499) 237-01-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1170-6127>).

**Рейс Жак** – доктор наук, доцент (e-mail: jacques.reis@wanadoo.fr; тел.: +333-68-85-00-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-4662>).

к гиперкоагулирующему состоянию, вызвать повышенный риск артериального и венозного тромбоза. В то время как для острой фазы заболевания нормальным является доминирование легочной и сердечно-сосудистой дисфункции, многие пациенты также жалуются на неврологические симптомы (головная боль, тошнота, усталость, снижение или потеря обоняния и вкуса, миалгия) и признаки (изменившееся психическое состояние), а также на появление необычных / редких расстройств (таких как припадки, менингит, энцефалит, энцефалопатия, миелит и синдром Гийена – Барре) [19–28]. COVID-19 не привел к увеличению заболеваемости эпилепсией, но все же стал результатом новых терапевтических вызовов в лечении пациентов [29, 30]. Доля пациентов с COVID-19, у которых были диагностированы неврологические заболевания или симптомы, значительно различается в зависимости от изучаемой популяции, доступности оценки и многих других факторов; доля таких пациентов среди госпитализированных также различается, но в большинстве исследований говорится о 30–60 % [31].

**Распространение SARS-CoV-2.** В то время как SARS-CoV-2 легко определяется с помощью ревертазной количественной ПЦР в бронхиальной жидкости, слюне, мазках из носоглотки и горла, определение вируса в сыворотке крови варьируется в пределах 0–40 % [32]. Вирус или соответствующие антитела время от времени определялись в церебральной жидкости и мозговых тканях [27, 32–35]. Не доказана способность вируса проникать в головной мозг аксонально через нервные окончания в обонятельном и легочном эпителии или через языкоглоточные, тройничные и блуждающие нервы [10, 26]. Неврологические исследования, проведенные после смерти пациентов, выявили многоочаговые микровазкулярные повреждения с утечкой фибриногена, микротромбы и спонтанные кровоизлияния, периваскулярно активированную микроглию, микроглиальные узелки, инфильтраты макрофагов и астроглиоз с нейронафгией в обонятельной луковице, черном веществе, дорсальном моторном ядре блуждающего нерва и сердцевидном дыхательном центре [33, 36]. В одном исследовании в 30 процентах случаев были обнаружены острые гипоксивно-ишемические изменения [33]. Вирусный белок был обнаружен в продолговатом мозге и проксимальных отделах черепных нервов IX и X в связи с отмеченным воспалением ствола головного мозга, вызванным локализованными иммунологическими реакциями (цитокиновый шторм) и/или инфекцией SARS-CoV-2 [37]. Нигростриатальная дофаминовая дисфункция была обнаружена у трех пациентов, у которых развилась болезнь Паркинсона после тяжелой респираторной инфекции SARS-CoV-2 [38].

**Постковидный синдром («длительный COVID»).** Воздействия на ЦНС, связанные с данным вирусом, аноксические / ишемические, геморрагические или энцефалитические по своему проис-

хождению, вместе с повреждением других органов (в частности легких, почек и сердца) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 приводят к осложнениям после выписки из больницы, особенно у людей с сопутствующими заболеваниями. Это ведет как к увеличившемуся употреблению лекарств, так и к избыточной смертности в течение шести месяцев после выздоровления [16, 21, 39–44]. Помимо этого значительная доля взрослых и детей, включая переболевших COVID-19 в легкой форме, страдают от последствий SARS-CoV-2 (постковидный синдром) [45, 46], вызванных региональным пониженным метаболизмом в головном мозге, который может сохраняться как минимум в течение шести месяцев после завершения острой фазы заболевания [47, 48] (рисунок). Его симптомы сходны с последствиями синдрома SARS, а также с синдромом хронической усталости и функционального неврологического расстройства [24, 28, 49].

Постковидный синдром, также известный как «длительный COVID-19» [50], который чаще встречается у женщин, чем у мужчин, включает в себя следующие симптомы: неврологические / нервно-психиатрические расстройства (дезориентация, головная боль, тошнота, потеря внимания, замешательство, частая смена настроения, нарушения сна, пониженное обоняние / отсутствие обоняния и снижение / отсутствие вкуса), а также расстройства пищеварительной (боли в животе, диарея) и кардиореспираторной системы, опорно-двигательного аппарата (усталость, непереносимость физических нагрузок, миалгия, одышка, кашель, боль в суставах) [46, 48]. Также сообщается о длительных симптомах, связанных с автономными расстройствами (одышка, боль в груди, сильное сердцебиение и ортостатическая непереносимость) [50]. В Москве был проведен телефонный опрос 2640 пациентов обоим пола, перенесших COVID-19, 6–8 месяцев после выписки из больницы: они жаловались на значительную усталость (~21 %), одышку (~14 %) и забывчивость (~9 %), расстройства настроения и изменения в поведении [45]. В США было проведено обширное исследование методом «случай – контроль», в котором опрошены пациенты, не госпитализированные с заболеванием, 1–6 месяцев после выздоровления. Исследование выявило расстройство нервной системы, нейрокогнитивные и психологические расстройства, нарушения метаболизма, пищеварительные и сердечно-сосудистые расстройства, включая анемию, недомогание, усталость, боль в суставах и мышцах, чрезмерное использование опиатов и неопиатных препаратов, а также повышенную смертность (8/1000) среди перенесших COVID-19 пациентов [39].

**Долгосрочные вызовы.** Пациенты, перенесшие COVID-19, могут подвергаться более высокому риску отдаленных неврологических и нервно-психиатрических последствий [51, 52]. Устойчивая потеря обоняния, вызванная SARS-CoV-2, привлекает

особое внимание специалистов, так как этот симптом является ранним, но не специфическим маркером болезни Альцгеймера, заметным генетическим фактором которого является ApoE4, тесно связанный с тяжелым течением COVID-19 [23, 54, 55]. До сих пор неизвестно, сохраняются ли резервуары

SARS-CoV-2 в иммунологически «привилегированных» местах (глаза, яички, мозг), как сохраняется человеческий коронавирус OC43 в мозгу мышей [27]. Рецепторы ACE2 присутствует в человеческом глазу [11], где другие вирусы, такие как вирус Эбола, вирусы геморрагической лихорадки или краснухи, могут

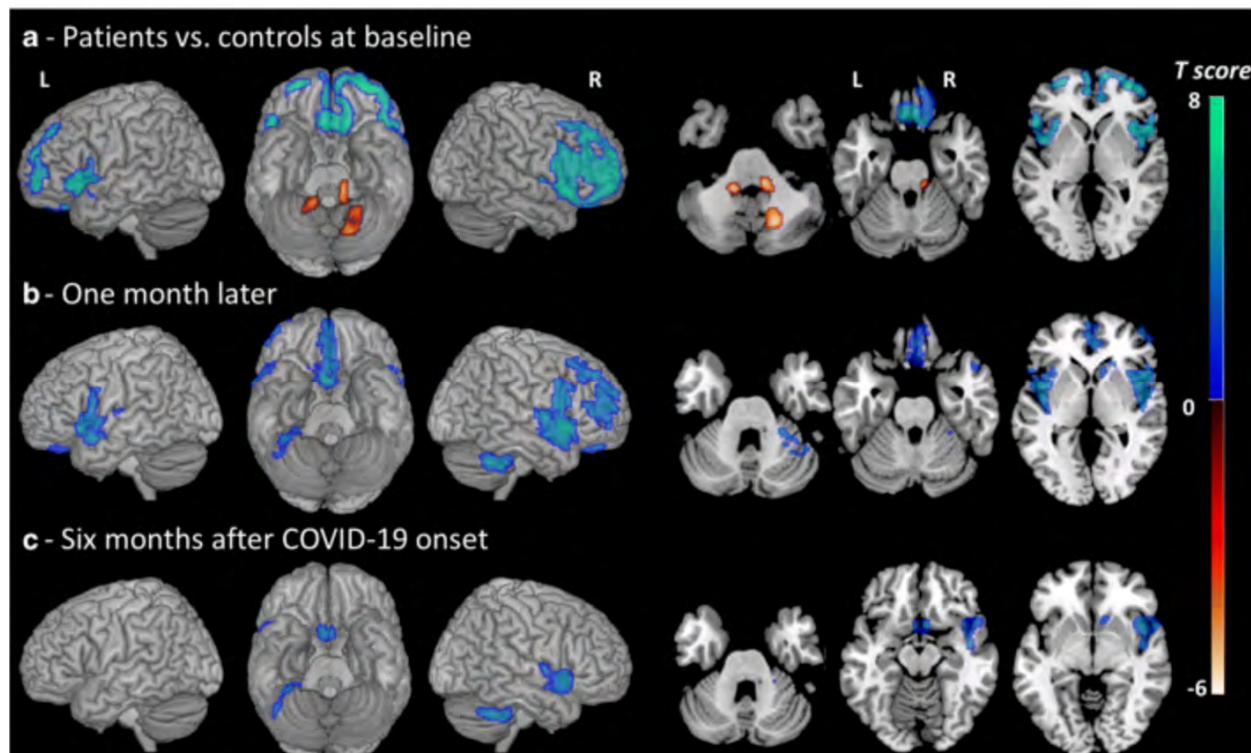


Рис. Изменения в метаболизме головного мозга при COVID-19: был изучен метаболизм головного мозга семи пациентов ( $n=7$ ) в острой фазе, один и шесть месяцев после заболевания COVID-19 с обнаружением различных клинических признаков энцефалопатии, вызванной COVID-19. Исследования проводились с помощью 18F-позитронно-эмиссионной томографии фтордезоксиглюкозы / компьютерной томографии (FDG PET/CT). PET-изображения были проанализированы и сравнены с 32 контрольными случаями (здоровые люди). Цветовая шкала горячих и холодных оттенков показывает области с гипер- и гипо-метаболизмом у пациентов и группы сравнения соответственно. Статистические параметрические карты<sup>1</sup> проецируются на поверхность и на аксиальные проекции специально настроенных магнитно-резонансных образов. Аксиальные срезы показаны согласно неврологическим условиям. R – справа; L – слева. В острой фазе пониженный метаболизм определялся в билатеральной предлобной коре с акцентом на правой стороне, центральной доле, в поясной извилине ( $p<0,05$ ). Анализ выявил небольшой гиперметаболизм в церебральном червячке мозжечка, зубчатом ядре и варолиевом мосте ( $p<0,05$ ). Один месяц спустя пониженный метаболизм наблюдался только в медиофронтальных и дорсолатеральных областях, ольфакторных / прямых извилинах, билатеральных центральных долях, правом хвостовом ядре и мозжечке ( $p<0,001$ ). Спустя шесть месяцев после перенесенного COVID-19 пониженный метаболизм выявлен в тех же самых областях, но в меньших объемах ( $p<0,001$ ). В данный момент большинство пациентов выздоровели клинически, но у них сохранялись когнитивные / эмоциональные расстройства с нарушением функции внимания и симптомами депрессии и тревожности.

Все права согласно эксклюзивной лицензии принадлежат Springer-Verlag GmbH, DE как части Springer Nature 2021. Статья доступна в PubMed Central Open Access Subset для неограниченного использования в исследованиях и вторичного анализа в любой форме и с помощью любых средств при условии упоминания оригинального источника. Данное разрешение действует в течение периода, провозглашенного ВОЗ периодом глобальной пандемии COVID-19<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Statistical Parametric Mapping [Электронный ресурс] // SPM. – URL: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm> (дата обращения: 03.04.2021).

<sup>2</sup> The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study / A. Kas, M. Soret, N. Pyatigorskaya, M.-O. Habert, A. Hesters, L. Le Guennec, O. Paccoud, S. Bombois, C. Delorme on the behalf of CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2021. – № 15. – P. 1–15. DOI: 10.1007/s00259-020-05178-y

сохраняться после того, как их удалось удалить из системной циркуляции [56–58]. Вирус кори может мутировать в природе таким образом, что имеет возможность вызывать латентную нейронную инфекцию, которая в случае ослабления иммунитета может реактивироваться и вызвать такое смертельное неврологическое заболевание, как подострый склерозирующий панэнцефалит (SSPE) [59, 30]. Длительная или латентная мозговая инфекция SARS-CoV-2 маловероятна, но пока исключить ее нельзя. Однако пандемия COVID-19 привела к срыву глобальных кампаний по вакцинации, включая вакцинацию против кори, свинки и краснухи; это, с учетом прогрессивной потери иммунитета к данным заболеваниям с течением времени, может привести к новым вспышкам кори и более высоким уровням заболеваемости SSPE в странах с высоким риском, например в Южной Азии [60–62].

В заключение следует отметить, что SARS-CoV-2 вызывает системную заразную инфекцию, которая часто оказывает воздействие на нервную систему в кратко- и долгосрочном периоде [63]. В дополнение к кардиопульмональным и гематогенным расстройствам, которые затем приводят к вто-

ричным гипоксиям головного мозга, коронавирус может проникнуть в нервную систему и вызвать неврологические расстройства, возникающие вследствие иммунных реакций в организме пациента и / или размножения вируса в нервной системе [63, 64]. Существует глобальная потребность в иммунизации против SARS-CoV-2 не только с целью предотвращения COVID-19, но и для того, чтобы обеспечить возможность возобновления вакцинации против обычных инфекционных заболеваний, которые проводились до начала данной пандемии.

**Сокращения:** ACE2 – фермент ангиотензин конвертирующий 2; COVID-19 – заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 2019; PASC – постковидный синдром (длительный COVID-19); SARS-CoV-1 – вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS); SARS-CoV-2 – SARS заболевание, вызванное вирусом 2; SSPE – подострый склерозирующий панэнцефалит.

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

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

### Список литературы

1. The proximal origin of SARS-CoV-2 / K.G. Andersen, A. Rambaut, W.I. Lipkin, E.C. Holmes, R.F. Garry // *Nat Med.* – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 450–452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9
2. Lawrence S.V. COVID-19 and China: A Chronology of Events (December 2019-January 2020). – USA: Congressional Research Service, 2020. – 47 p.
3. Lu D. The hunt to find the coronavirus pandemic's patient zero // *New. Sci.* – 2020. – Vol. 4, № 245. – P. 9. DOI: 10.1016/S0262-4079(20)30660-6
4. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei Province / J. Pekar, M. Worobey, N. Moshiri, K. Scheffler, J.O. Wertheim // *Science.* – 2021. – № 372. – P. 412–417. DOI: 10.1126/science.abf8003
5. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading / S. Platto, Y. Wang, J. Zhou, E. Carafoli // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2021. – № 538. – P. 14–23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.087
6. Platto S., Xue T., Carafoli E. COVID19: an announced pandemic // *Cell. Death. Dis.* – 2020. – № 11. – P. 799. DOI: 10.1038/s41419-020-02995-9
7. Zaheer A. The first 50 days of COVID-19: A detailed chronological timeline and extensive review of literature documenting the pandemic // *Surveying the COVID-19 Pandemic and its implications.* – 2020. – P. 1–7. DOI: 10.1016/B978-0-12-824313-8.00001-2
8. Bat coronaviruses in China / Y. Fan, K. Zhao, Z.L. Shi, P. Zhou // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 210. DOI: 10.3390/v1103021
9. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the human and mouse brains / R. Chen, K. Wang, J. Yu, D. Howard, L. French, Z. Chen, C. Wen, Z. Xu // *Front. Neurol.* – 2021. – Vol. 20, № 11. – P. 573095. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095
10. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury / M. Fenrich, S. Mrdenovic, M. Balog, S. Tomic, M. Zjalic, A. Roncevic, D. Mandic, Z. Debeljak, M. Heffer // *Front. Cell. Neurosci.* – 2020. – Vol. 5, № 14. – P. 229. DOI: 10.3389/fncel.2020.00229
11. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system – focus on eye // *Open Ophthalmol. J.* – 2017. – № 11. – P. 122–142. DOI: 10.2174/1874364101711010122
12. Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor / A. Higaki, M. Mogi, J. Iwanami, L.-J. Min, H.-Y. Bai, B.-S. Shan, M. Kukida, T. Yamauchi [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121
13. Body localization of ACE-2: On the trail of the keyhole of SARS-CoV-2 / F. Salamanna, M. Maglio, M.P. Landini, M. Fini // *Front. Med. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 3, № 7. – P. 594495. DOI: 10.3389/fmed.2020.594495
14. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function / X.L. Wang, J. Iwanami, L.J. Min, K. Tsukuda, H. Nakaoka, H.-Y. Bai, B.-S. Shan, H. Kan-No [et al.] // *NPJ Aging. Mech. Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 16024. DOI: 10.1038/npjamd.2016.24
15. Analysis of risk actors in COVID-19 adult mortality in Russia / Y. Kirillov, S. Timofeev, A. Avdalyan, V.N. Nikolenko, L. Gridin, M.Y. Sinelnikov // *J. Prim. Care. Community. Health.* – 2021. – Vol. 12. – P. 21501327211008050. DOI: 10.1177/21501327211008050

16. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19 / A. Sanyaolu, C. Okorie, A. Marinkovic, R. Patidar, K. Younis, P. Desai, Z. Hosein, I. Padda [et al.] // *SN Compr. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 25. – P. 1–8. DOI: 10.1007/s42399-020-00363-4
17. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection / P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, A. Fabio // *Eur. J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 76. – P. 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
18. Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier / M.A. Erickson, E.M. Rhea, R.C. Knopp, W.A. Banks // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 6, № 22 (5). – P. 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681
19. Alomari S., Abou-Mrad Z., Bydon A. COVID-19 and the central nervous system // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 198. – P. 106116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106116
20. Neurological associations of COVID-19 / M.A. Ellul, L. Benjamin, B. Singh, S. Lant, B.D. Michael, A. Easton, R. Kneen, S. Defres [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 9. – P. 767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
21. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. COVID-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2021. – Vol. 15. – P. 1–15. DOI: 10.1007/s11356-021-12969-9
22. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients / E.M. Liotta, A. Batra, J.R. Clark, N.A. Shlobin, S.C. Hoffman, Z.S. Orban, I.J. Koralnik [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2020. – Vol. 7, № 11. – P. 2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210
23. Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / S. Nazari, A. Azari Jafari, S. Mirmoeeni, S. Sadeghian, M. Eghbal Heidari, S. Sadeghian, F. Assarzagdegan, S. Mahmoud Puormand [et al.] // *Brain Behav.* – 2021. – P. e02025. DOI: 10.1002/brb3.2025
24. Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum / D.L. Perez, M.J. Edwards, G. Nielsen, K. Kozłowska, M. Hallett, W. Curt LaFrance Jr. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 92, № 6. – P. 668–667. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323953
25. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors / R. Qi, W. Chen, S. Liu, P.M. Thompson, L.J. Zhang, F. Xia, F. Cheng, A. Hong [et al.] // *medRxiv.* – 2020. – № 11. – P. 1–21. DOI: 10.1101/2020.05.08.20031666
26. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries / G.C. Román, P.S. Spencer, J. Reis, A. Buguet, M. El Alaoui Faris, S.M. Katrak, M. Láinez, M. Tulio Medina [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 15, № 414. – P. 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884
27. Neurological involvement in the respiratory manifestations of COVID-19 patients / B.H. Tan, J.M. Liu, Y. Gui, S. Wu, J.-L. Suo, Y.-C. Li // *Aging (Albany NY).* – 2021. – Vol. 14, № 13 (3). – P. 4713–4730. DOI: 10.18632/aging.202665
28. Wildwing T., Holt N. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* – 2021. – Vol. 12. – P. 2040622320976979. DOI: 10.1177/2040622320976979
29. Epilepsy course during COVID-19 pandemic in three Italian epilepsy centers / C. Cabona, F. Deleo, L. Marinelli, D. Audenino, D. Arnaldi, F. Rossi, R. Di Giacomo, C. Buffoni [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 112. – P. 107375. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107375
30. Эпилепсия и COVID-19: ведение больных и оптимизация противосеизмической терапии в условиях пандемии / Ф.К. Ридер, А.В. Лебедева, В.Р. Мкртчян, А.Б. Гехт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2020. – Vol. 120, № 10. – P. 100–107.
31. Prognostic indicators and outcomes of hospitalised COVID-19 patients with neurological disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis / B. Singh, S. Lant, S. Cividini, J.W.S. Cattrall, L. Goodwin, L. Benjamin, B. Michael, A. Khawaja [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 27. – P. 95. DOI: 10.21213/ssrn.3834310
32. Azghandi M., Kerachian M.A. Detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) RNA in peripheral blood specimens // *J. Transl. Med.* – 2020. – № 18. – P. 412. DOI: 10.1186/s12967-020-02589-1
33. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update / J.J. Lou, M. Movassaghi, D. Gordy, M.G. Olson, T. Zhang, M.S. Khurana, Z. Chen, M. Perez-Rosendahl [et al.] // *Free Neuropathol.* – 2021. – Vol. 2, № 2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993
34. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms / B. Neumann, M.L. Schmidbauer, K. Dimitriadis, S. Otto, B. Knier, W.-D. Niesen, J.A. Hosp, A. Günther [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 15, № 418. – P. 117090. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117090
35. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens / W. Wang, Y. Xu, R. Gao, R. Lu, K. Han, G. Wu, W. Tan // *JAMA.* – 2020. – Vol. 12, № 323 (18). – P. 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
36. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19 / M.H. Lee, D.P. Perl, G. Nair, W. Li, D. Maric, H. Murray, S.J. Dodd, A.P. Koretsky [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. Vol. 4, № 384 (5). – P. 481–483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
37. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series / J. Matschke, M. Lütgehetmann, C. Hagel, J.P. Sperhake, A.S. Schröder, C. Edler, H. Mushumba, A. Fitzek [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 11. – P. 919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
38. Brundin P., Nath A., Beckham J.D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's Disease? // *Trends Neurosci.* – 2020. – № 43. – P. 931–933. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.009
39. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // *Nature.* – 2021. – Vol. 594, № 7862. – P. 259–264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9
40. Carfi A., Bernabei R., Landi F. for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA.* – 2020. – Vol. 11, № 324 (6). – P. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
41. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // *Alzheimers. Res. Ther.* – 2020. – № 12. – P. 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w

42. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222) / G.C. Román, F. Gracia, A. Torres, A. Palacios, K. Gracia, D. Harris [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 26, 12. – P. 653786. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653786
43. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view / H. Simon Junior, T.M.S. Sakano, R.M. Rodrigues, A.P. Eisencraft, V.E. Lemos de Carvalho, C. Schvartsman, A.G.A. da Costa Reis // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2021. – Vol. 97, № 2. – P. 140–159. DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.004
44. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J.R. Geddes, M. Husain, S. Luciano, P.J. Harrison // *Lancet Psychiat.* – 2021. – № 8. – P. 416–427. DOI: 10.1016/s2215-0366(21)00084-5
45. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalized adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: Stop COVID cohort study / D. Munblit, P. Bobkov, E. Spiridonova, A. Shikhaleva, A. Gamirova, O. Blyuss, N. Nekliudov, P. Bugaev [et al.] // *medRxiv.* – 2021. – № 19. – P. 26. DOI: 10.1101/2021.02.17.21251895
46. Torjesen I. Covid-19: Middle aged women face greater risk of debilitating long term symptoms // *BMJ.* – 2021. – № 372. – P. n829. DOI: 10.1136/bmj.n829
47. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: Need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers // *J. Med. Virol.* – 2021. – № 93. – P. 2555–2556. DOI: 10.1002/jmv.26624
48. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An integrative classification / C. Fernández-de-Las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo, M.L. Cuadrado, L.L. Florencio // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – № 18. – P. 2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621
49. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study // *BMC Neurol.* – 2011. – Vol. 24, № 11. – P. 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
50. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies / M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli, M. Torocastro, D. Panagopoulos, R. Sutton, P.B. Lim // *Clin. Med. J.* – 2021. – № 21. – P. e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-089
51. Wijeratne T., Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community // *J Neurol Sci.* – 2020. – № 419. – P. 117179. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117179
52. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system / L. Zhou, M. Zhang, J. Wang, J. Gao // *Travel. Med. Infect. Dis.* – 2020. – № 36. – P. 101642. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101642
53. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder // *Adv Otorhinolaryngol.* – 2006. – № 63. – P. 133–151. DOI: 10.1159/000093759
54. APOE e4 Genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort / C.L. Kuo, L.C. Pilling, J.L. Atkins, J.A.H. Masoli, J. Delgado, G.A. Kuchel, D. Melzer // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 15, № 75 (11). – P. 2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131
55. ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response / C. Wang, M. Zhang, G. Garcia Jr, E. Tian, Q. Cui, X. Chen, G. Sun, J. Wang [et al.] // *Cell. Stem. Cell.* – 2021. – № 28. – P. 331–342.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2020.12.018
56. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg / J.S. Gear, G.A. Cassel, A.J. Gear, B. Trappler, L. Clausen, A.M. Meyers, M.C. Kew, T.H. Bothwell [et al.] // *Br. Med. J.* – 1975. – Vol. 29, № 4. – P. 489–493. DOI: 10.1136/bmj.4.5995.489
57. Van Gelder R.N., Margolis T.P. Ebola and the ophthalmologist // *Ophthalmology.* – 2015. – № 122. – P. 2152–2154. DOI: 10.1016/j.opththa.2015.08.027
58. Persistence of Ebola Virus in ocular fluid during convalescence / J.B. Varkey, J.G. Shantha, I. Crozier, C.S. Kraft, G.M. Lyon, A.K. Mehta, G. Kumar, J.R. Smith [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – № 372. – P. 2423–2427. DOI: 10.1056/NEJMoal1500306
59. A dangerous measles future looms beyond the COVID-19 pandemic / D.N. Durrheim, J.K. Andrus, S. Tabassum, H. Bashour, D. Githanga, G. Pfaff [et al.] // *Nat. Med.* – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 360–361. DOI: 10.1038/s41591-021-01237-5
60. Fading measles immunity over time. Center for Infectious Disease Research and Policy [Электронный ресурс] // CIDRAP. – URL: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/09/news-scan-sep-02-2020> (дата обращения: 03.04.2021).
61. Impact of COVID-19 on routine immunisation in South-East Asia and Western Pacific: Disruptions and solutions / R.C. Harris, Y. Chen, P. Côte, A. Ardillon, M.C. Nievera, A. Ong-Lim, S. Aiyamperumal, C.P. Chong [et al.] // *Lancet. Reg. Health. West. Pac.* – 2021. – № 10. – P. 100140. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100140
62. The upsurge of SSPE—a reflection of national measles immunization status in Pakistan / S.H. Ibrahim, N. Amjad, A.F. Saleem, P. Chand, A. Rafique, K. Nuzhat Humayun // *J. Trop. Pediatr.* – 2014. – Vol. 60, № 6. – P. 449–453. DOI: 10.1093/tropej/fmu050
63. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? / M. Desforges, A. Le Coupanec, P. Dubeau, A. Bourgouin, L. Lajoie, M. Dubé, P.J. Talbot // *Viruses.* – 2019. – Vol. 20, № 12 (1). – P. 14. DOI: 10.3390/v12010014
64. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43 / M. Dubé, A. Le Coupanec, A.H.M. Wong, J.M. Rini, M. Desforges, P.J. Talbot // *J. Virol.* – 2018. – Vol. 16, № 92 (17). – P. e00404-18. DOI: 10.1128/JVI.00404-18

*COVID-19: неврологические последствия / П.С. Спенсер, Г. Роман, А. Бюге, А. Гехт, Ж. Рейс // Анализ риска здоровья.* – 2021. – № 2. – С. 168–176. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.16

Review

## COVID-19: NEUROLOGICAL SEQUELAE

**P.S. Spencer<sup>1</sup>, G. Román<sup>2</sup>, A. Buguet<sup>3</sup>, A. Guekht<sup>4</sup>, J. Reis<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, 97201, USA

<sup>2</sup>Houston Methodist Hospital, 6560 Fannin Street, Houston, TX 77030, USA

<sup>3</sup>University Claude-Bernard Lyon-1, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622, Villeurbanne, France

<sup>4</sup>Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov, 43 Donskaya Str., 115419, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>University of Strasbourg, 3 rue du loir, Oberhausbergen, Strasbourg, 67205, France

*COVID-19, the human primarily respiratory disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2, commonly involves the nervous system, the effects of which may persist for many months. Post-acute sequelae of COVID-19 include relapsing and remitting neurological and neuropsychiatric symptoms that can affect children and adults, including those who had mild acute illness. Since longer-term adverse effects on the central and peripheral nervous system of COVID-19 cannot be excluded, patient and societal health trends should be monitored going forward. Urgent present needs include not only global immunization against SARS-CoV-2 but also the reestablishment of lapsed mass vaccination programs to prevent resurgence of other viral diseases (e.g., measles, polio) that can impact the nervous system.*

**Key words:** SARS-CoV-2, PASC: post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (Long Covid), vaccines.

## References

1. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 450–452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9
2. Lawrence S.V. COVID-19 and China: A Chronology of Events (December 2019-January 2020). USA, Congressional Research Service Publ., 2020, 47 p.
3. Lu D. The hunt to find the coronavirus pandemic's patient zero. *New. Sci.*, 2020, vol. 4, no. 245, pp. 9. DOI: 10.1016/S0262-4079(20)30660-6
4. Pekar J., Worobey M., Moshiri N., Scheffler K., Wertheim J.O. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei Province. *Science*, 2021, no. 372, pp. 412–417. DOI: 10.1126/science.abf8003
5. Platto S., Wang Y., Zhou J., Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021, no. 538, pp. 14–23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.087
6. Platto S., Xue T., Carafoli E. COVID19: an announced pandemic. *Cell. Death. Dis.*, 2020, no. 11, pp. 799. DOI: 10.1038/s41419-020-02995-9
7. Zaheer A. The first 50 days of COVID-19: A detailed chronological timeline and extensive review of literature documenting the pandemic. *Surveying the COVID-19 Pandemic and its implications*, 2020, pp. 1–7. DOI: 10.1016/B978-0-12-824313-8.00001-2
8. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 210. DOI: 10.3390/v1103021
9. Chen R., Wang K., Yu J., Howard D., French L., Chen Z., Wen C., Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front. Neurol.*, 2021, vol. 20, no. 11, pp. 573095. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095
10. Fenrich M., Mrdenovic S., Balog M., Tomic S., Zjalic M., Roncovic A., Mandic D., Debeljak Z., Heffer M. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury. *Front. Cell. Neurosci.*, 2020, vol. 5, no. 14, pp. 229. DOI: 10.3389/fncel.2020.00229
11. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system – focus on eye. *Open Ophthalmol. J.*, 2017, no. 11, pp. 122–142. DOI: 10.2174/1874364101711010122
12. Higaki A., Mogi M., Iwanami J., Min L.-J., Bai H.-Y., Shan B.-S., Kukida M., Yamauchi T. [et al.]. Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121

© Spencer P.S., Román G., Buguet A., Guekht A., Reis J., 2021

**Peter S. Spencer** – Professor (e-mail: spencer@ohsu.edu; tel.: +1 503-494-1085; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-2639>).

**Gustavo C. Román** – Doctor of Medical Sciences, Director (e-mail: GCRoman@houstonmethodist.org; tel.: +1 713-441-1150; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-445X>).

**Alain Buguet** – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher (e-mail: a.buguet@free.fr; tel.: +334-72-44-80-00; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8346-828X>).

**Alla B. Guekht** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: guekht@gmail.com; tel.: +7 (499) 237-01-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1170-6127>).

**Jacques Reis** – Associate Professor (jacques.reis@wanadoo.fr; tel.: +333-68-85-00-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-46627205>).



13. Salamanna F., Maglio M., Landini M.P., Fini M. Body localization of ACE-2: On the trail of the keyhole of SARS-CoV-2. *Front. Med. (Lausanne)*, 2020, vol. 3, no. 7, pp. 594495. DOI: 10.3389/fmed.2020.594495
14. Wang X.L., Iwanami J., Min L.J., Tsukuda K., Nakaoka H., Bai H.-Y., Shan B.-S., Kan-No H. [et al.]. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. *NPJ Aging. Mech. Dis.*, 2016, vol. 20, no. 2, pp. 16024. DOI: 10.1038/npjamd.2016.24
15. Kirillov Y., Timofeev S., Avdalyan A., Nikolenko V.N., Gridin L., Sinelnikov M.Y. Analysis of risk actors in COVID-19 adult mortality in Russia. *J. Prim. Care. Community. Health*, 2021, vol. 12, pp. 21501327211008050. DOI: 10.1177/21501327211008050
16. Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., Patidar R., Younis K., Desai P., Hosein Z., Padda I. [et al.]. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr. Clin. Med.*, 2020, vol. 25, pp. 1–8. DOI: 10.1007/s42399-020-00363-4
17. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Fabio A. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, vol. 76, pp. 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
18. Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A. Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 6, no. 22 (5), pp. 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681
19. Alomari S., Abou-Mrad Z., Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin. Neurol. Neurosurg*, 2020, vol. 198, pp. 106116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106116
20. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S. [et al.]. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*, 2020, vol. 19, no. 9, pp. 767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
21. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. COVID-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2021, vol. 15, pp. 1–15. DOI: 10.1007/s11356-021-12969-9
22. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R., Shlobin N.A., Hoffman S.C., Orban Z.S., Koralnik I.J. [et al.]. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2020, vol. 7, no. 11, pp. 2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210
23. Nazari S., Azari Jafari A., Mirmoenei S., Sadeghian S., Eghbal Heidari M., Sadeghian S., Assarzagdegan F., Mahmoud Puormand S. [et al.]. Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav.*, 2021, pp. e02025. DOI: 10.1002/brb3.2025
24. Perez D.L., Edwards M.J., Nielsen G., Kozłowska K., Hallett M., Curt LaFrance Jr. W. Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2021, vol. 92, no. 6, pp. 668–667. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323953
25. Qi R., Chen W., Liu S., Thompson P.M., Zhang L.J., Xia F., Cheng F., Hong A. [et al.]. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors. *medRxiv*, 2020, no. 11, pp. 1–21. DOI: 10.1101/2020.05.08.20031666
26. Román G.C., Spencer P.S., Reis J., Buguet A., El Alaoui Faris M., Katrak S.M., Láinez M., Tulio Medina M. [et al.]. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J. Neurol. Sci.*, 2020, vol. 15, no. 414, pp. 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884
27. Tan B.H., Liu J.M., Gui Y., Wu S., Suo J.-L., Li Y.-C. Neurological involvement in the respiratory manifestations of COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*, 2021, vol. 14, no. 13 (3), pp. 4713–4730. DOI: 10.18632/aging.202665
28. Wildwing T., Holt N. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services. *Ther Adv. Chronic. Dis.*, 2021, vol. 12, pp. 2040622320976979. DOI: 10.1177/2040622320976979
29. Cabona C., Deleo F., Marinelli L., Audenino D., Arnaldi D., Rossi F., Di Giacomo R., Buffoni C. [et al.]. Epilepsy course during COVID-19 pandemic in three Italian epilepsy centers. *Epilepsy Behav*, 2020, vol. 112, pp. 107375. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107375
30. Rider F.K., Lebedeva A.V., Mkrtchyan V.R., Gekht A.B. Epilepsy and COVID-19: patient management and optimization of antiepileptic therapy during pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2020, vol. 120, № 10, pp. 100–107 (in Russian).
31. Singh B., Lant S., Cividini S., Cattrall J.W.S., Goodwin L., Benjamin L., Michael B., Khawaja A. [et al.]. Prognostic indicators and outcomes of hospitalised COVID-19 patients with neurological disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2021, vol. 27, pp. 95. DOI: 10.212139/ssrn.3834310
32. Azghandi M., Kerachian M.A. Detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) RNA in peripheral blood specimens. *J. Transl. Med.*, 2020, no. 18, pp. 412. DOI: 10.1186/s12967-020-02589-1
33. Lou J.J., Movassaghi M., Gordy D., Olson M.G., Zhang T., Khurana M.S., Chen Z., Perez-Rosendahl M. [et al.]. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. *Free Neuropathol.*, 2021, vol. 2, no. 2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993
34. Neumann B., Schmidbauer M.L., Dimitriadis K., Otto S., Knier B., Niesen W.-D., Hosp J.A., Günther A. [et al.]. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J. Neurol. Sci.*, 2020, vol. 15, no. 418, pp. 117090. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117090
35. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, vol. 12, no. 323 (18), pp. 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
36. Lee M.H., Perl D.P., Nair G., Li W., Maric D., Murray H., Dodd S.J., Koretsky A.P. [et al.]. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 4, no. 384 (5), pp. 481–483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
37. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Sperhake J.P., Schröder A.S., Edler C., Mushumba H., Fitzek A. [et al.]. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.*, 2020, vol. 19, no. 11, pp. 919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
38. Brundin P., Nath A., Beckham J.D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's Disease? *Trends Neurosci*, 2020, no. 43, pp. 931–933. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.009
39. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 2021, vol. 594, no. 7862, pp. 259–264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9

40. Carfi A., Bernabei R., Landi F. for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 11, no. 324 (6), pp. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
41. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res. Ther.*, 2020, no. 12, pp. 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w
42. Román G.C., Gracia F., Torres A., Palacios A., Gracia K., Harris D. [et al.]. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol.*, 2021, vol. 26, no. 12, pp. 653786. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653786
43. Simon Junior H., Sakano T.M.S., Rodrigues R.M., Eisencraft A.P., Lemos de Carvalho V.E., Schwartsman C., da Costa Reis A.G.A. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J. Pediatr (Rio J)*, 2021, vol. 97, no. 2, pp. 140–159. DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.004
44. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiat.*, 2021, no. 8, pp. 416–427. DOI: 10.1016/s2215-0366(21)00084-5
45. Munblit D., Bobkov P., Spiridonova E., Shikhaleva A., Gamirova A., Blyuss O., Nekliudov N., Bugaev P. [et al.]. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalized adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: Stop COVID cohort study. *medRxiv*, 2021, no. 19, pp. 26. DOI: 10.1101/2021.02.17.21251895
46. Torjesen I. Covid-19: Middle aged women face greater risk of debilitating long term symptoms. *BMJ*, 2021, no. 372, pp. n829. DOI: 10.1136/bmj.n829
47. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: Need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J. Med. Virol.*, 2021, no. 93, pp. 2555–2556. DOI: 10.1002/jmv.26624
48. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An integrative classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 2021, no. 18, pp. 2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621
49. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.*, 2011, vol. 24, no. 11, pp. 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
50. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med. J.*, 2021, no. 21, pp. e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-089
51. Wijeratne T., Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J. Neurol. Sci.*, 2020, no. 419, pp. 117179. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117179
52. Zhou L., Zhang M., Wang J., Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2020, no. 36, pp. 101642. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101642
53. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv. Otorhinolaryngol*, 2006, no. 63, pp. 133–151. DOI: 10.1159/000093759
54. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Kuchel G.A., Melzer D. APOE e4 Genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2020, vol. 15, no. 75 (11), pp. 2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131
55. Wang C., Zhang M., Garcia Jr G., Tian E., Cui Q., Chen X., Sun G., Wang J. [et al.]. ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response. *Cell. Stem. Cell.*, 2021, no. 28, pp. 331–342.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2020.12.018
56. Gear J.S., Cassel G.A., Gear A.J., Trappier B., Clausen L., Meyers A.M., Kew M.C., Bothwell T.H. [et al.]. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br. Med. J.*, 1975, vol. 29, no. 4, pp. 489–493. DOI: 10.1136/bmj.4.5995.489
57. Van Gelder R.N., Margolis T.P. Ebola and the ophthalmologist. *Ophthalmology*, 2015, no. 122, pp. 2152–2154. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.027
58. Varkey J.B., Shantha J.G., Crozier I., Kraft C.S., Lyon G.M., Mehta A.K., Kumar G., Smith J.R. [et al.]. Persistence of Ebola Virus in ocular fluid during convalescence. *N. Engl. J. Med.*, 2015, no. 372, pp. 2423–2427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500306
59. Durrheim D.N., Andrus J.K., Tabassum S., Bashour H., Githanga D., Pfaff G. [et al.]. A dangerous measles future looms beyond the COVID-19 pandemic. *Nat. Med.*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 360–361. DOI: 10.1038/s41591-021-01237-5
60. Fading measles immunity over time. Center for Infectious Disease Research and Policy. *CIDRAP*. Available at: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/09/news-scan-sep-02-2020> (03.04.2021).
61. Harris R.C., Chen Y., Côte P., Ardillon A., Nievera M.C., Ong-Lim A., Aiyamperumal S., Chong C.P. [et al.]. Impact of COVID-19 on routine immunisation in South-East Asia and Western Pacific: Disruptions and solutions. *Lancet Reg. Health West. Pac.*, 2021, no. 10, pp. 100140. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100140
62. Ibrahim S.H., Amjad N., Saleem A.F., Chand P., Rafique A., Nuzhat K. Humayun The upsurge of SSPE—a reflection of national measles immunization status in Pakistan. *J. Trop. Pediatr.*, 2014, vol. 60, no. 6, pp. 449–453. DOI: 10.1093/tropej/fmu050
63. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourguoin A., Lajoie L., Dubé M., Talbot P.J. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*, 2019, vol. 20, no. 12 (1), pp. 14. DOI: 10.3390/v12010014
64. Dubé M., Le Coupanec A., Wong A.H.M., Rini J.M., Desforges M., Talbot P.J. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J. Virol.*, 2018, vol. 16, no. 92 (17), pp. e00404-18. DOI: 10.1128/JVI.00404-18

Spencer P.S., Román G., Buguet A., Guekht A., Reis J. COVID-19: neurological sequelae. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 168–176. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.16.eng

Получена: 26.05.2021

Принята: 15.06.2021

Опубликована: 30.06.2021

УДК 544.77: 546.74: 54-[31+36]: 576.[34+35+36]: 57.044: 613.6.027: 613.2.099  
DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.17

Читать  
онлайн



Обзорная статья

## ОЦЕНКА РИСКА НИКЕЛЬСОДЕРЖАЩИХ НАНОМАТЕРИАЛОВ: ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОГО ФАКТОРА

И.В. Гмошинский<sup>1</sup>, С.А. Хотимченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия, 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Наночастицы (НЧ) никеля (Ni) и его соединений привлекают большое внимание с точки зрения перспектив их инновационного использования в качестве катализаторов, материалов для электротехники, электроники и фотоники, лекарственных и диагностических препаратов, пестицидов. Производство этих веществ в наноформе имеет широкие перспективы в ближайшем будущем, что влечет за собой усиление нагрузки этими наноматериалами на организм человека. При этом Ni и его соединения даже в формах традиционной дисперсности высокотоксичны для человека. Механизмы их токсичности состоят в развитии окислительного стресса, нарушении функции клеточных мембран и митохондрий, экспрессии ядерных факторов транскрипции, отвечающих за развитие апоптоза, каспаз, а также протоонкогенов. Ведущую роль в токсичности Ni-содержащих наноматериалов играет, по-видимому, эмиссия из них ионов тяжелого металла Ni<sup>++</sup>, обладающего прооксидантной активностью, влияющего на активность ферментов и экспрессию генов. В модельных экспериментах *in vitro* с использованием культур клеток, являющихся морфологическими и функциональными аналогами клеток эпителия дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, печени, почек, нервной системы, для Ni-содержащих наноматериалов отмечено цитотоксическое действие, способность провоцировать оксидантный стресс, влиять на экспрессию белков апоптоза и ядерных транскрипционных факторов, вызывать апоптоз и некроз. Имеются данные, свидетельствующие о наличии у Ni-содержащих наноматериалов злокачественного трансформирующего действия *in vitro*. В совокупности это указывает на соединения никеля в наноформе как новый опасный фактор, требующий оценки создаваемых им рисков для здоровья работников предприятий, населения и потребителей продукции.

В обзоре проанализированы источники литературы по вопросу о цитотоксичности Ni-содержащих наноматериалов и механизмах их действия на молекулярно-генетическом и клеточном уровне за период преимущественно с 2011 г.

**Ключевые слова:** никель, оксид никеля, наночастицы, цитотоксичность, генотоксичность, трансформирующая способность, апоптоз, экспрессия генов, оценка риска.

Наночастицы (НЧ) никеля Ni и его соединений привлекают большое внимание с точки зрения перспектив их инновационного использования в технике, при производстве потребительской продукции и в медицине. Уже с начала XX в. металлический Ni используется в качестве катализатора при гидрогенизации пищевых и технических жиров [1]. Основным недостатком такого технологического процесса является побочное образование значительных количеств транс-изомеров ненасыщенных жирных кислот вследствие неравновесного характера процессов гидрирования, определяемого кинетическими закономерностями диффузии молекул субстрата к поверхности никелевого катализатора. В значитель-

ной степени снизить влияние этих эффектов можно с использованием катализатора на основе иммобилизованных на инертных носителях (диоксиде кремния, углероде) никелевых НЧ [2]. Сообщается о синтезе широкого ассортимента такого рода катализаторов, содержащих НЧ размером как менее 10 нм (так называемые кластерные частицы), так и существенно большего диаметра [3]. Наноструктурные Ni-содержащие катализаторы находят применение и в технологиях тонкого органического синтеза, в том числе в фармацевтической промышленности [4].

В электронике, электротехнике и фотонике применение НЧ Ni определяется их уникальными магнитными и электрохимическими свойствами.

© Гмошинский И.В., Хотимченко С.А., 2021

**Гмошинский Иван Всеволодович** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: gmosh@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-71; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3671-6508>).

**Хотимченко Сергей Анатольевич** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: hotimchenko@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-52-35; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5340-9649>).

Так сообщается о создании элементов памяти на основе сконструированных из НЧ Ni наноконструкций [5]. Гетероструктуры на основе НЧ Ni, его оксида (NiO), а также углеродных нанотрубок и графена предлагаются в качестве материала электродов в обладающих высокой электрической емкостью перезаряжаемых аккумуляторах [6], многослойных керамических суперконденсаторах [7] и солнечных батареях [8]. Разработаны высокочувствительные магнитные и химические сенсоры на основе Ni-содержащих наночастиц [2], находящие применение в медицинской диагностике при выявлении опухолевых клеток [9]. НЧ никеля могут преднамеренно вводиться или случайно присутствовать в косметических средствах, включая тональную косметику и красители [10]. Терапевтическое использование НЧ Ni и его сплавов с медью включает контролируемую магнитную гипертермию и тераностику [11]. Наконец, имеются разработки по использованию НЧ Ni и его соединений, получаемых биотехнологическим путем, в инсектицидах, предназначенных для контроля численности комаров-переносчиков инфекционных болезней [12, 13].

Годовое производство НЧ Ni и его соединений только в США оценивалось в 2019 г. величиной 20 т и имело тенденцию к дальнейшему увеличению [14].

В совокупности все эти данные показывают, что НЧ Ni и его соединений относятся к нанотехнологической продукции, производство которой имеет широкие перспективы роста в ближайшем времени, что с неизбежностью приведет к усилению нагрузки этими наноматериалами как на организм человека, так и на экосистемы [15]. Возникающие при этом возможные риски для здоровья связаны с тем, что Ni и его соединения даже в формах традиционной дисперсности высокотоксичны. Многие экспериментальные и эпидемиологические исследования показали, что металлический никель и его соединения являются канцерогенами (обзор ранних работ см. в [16]). На основании этих данных IARC классифицировал соединения Ni (II) как группу 1 (канцерогенные для человека), тогда как металлический Ni классифицируется как группа 2B (возможно, канцероген для человека). Известна также высокая аллергенность соединений Ni [17]. После публикации в 2008 г. статьи Kornick и Zug по вопросу эпидемиологии никелевого дерматита [18] никель был признан «аллергеном года» Американским обществом по изучению контактного дерматита.

Существуют опасения, что из-за своего очень небольшого размера НЧ Ni и его соединений могут с гораздо большей легкостью попадать в организм через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт или через кожу, чем их аналоги макроскопи-

ческой формы дисперсности, что может привести к усугублению перечисленных вредных эффектов. Наибольшую озабоченность вызывают наночастицы Ni как вредные факторы на производстве (в химической, металлургической, электротехнической и других отраслях промышленности), где риски, связанные с экспонированием работников предприятий, являются наибольшими [15, 19].

В совокупности это свидетельствует о необходимости оценки потенциальных рисков для здоровья человека соединений Ni в наночастицах как самостоятельных вредных факторов. В соответствии с используемой в России методикой<sup>1</sup> необходимыми предварительными стадиями в оценке риска являются идентификация опасного фактора и оценка зависимости «доза – ответ», то есть количественная характеристика опасности. Первое из этих звеньев в оценке риска включает анализ механизмов токсического действия, проявлений токсичности и биомаркеров, позволяющих идентифицировать факт неблагоприятного влияния изучаемого вещества на организм.

**Цель настоящего обзора** – анализ и обобщение данных об идентификации Ni-содержащих наноматериалов как опасных факторов на основе результатов экспериментов *in vitro* и о предполагаемых молекулярно-генетических, биохимических и цитологических механизмах их токсического действия. При этом основное внимание уделяется данным, опубликованным в течение последнего десятилетия (в период с 2011 г.) и представленным в источниках, удовлетворяющих требованиям научной достоверности и полноты и содержащимся в международных реферативных базах данных PubMed, WoS и Scopus.

**Цитотоксичность Ni-содержащих наноматериалов.** Под «цитотоксичностью» в литературе понимается способность веществ снижать жизнеспособность клеток и оказывать на них повреждающее действие на морфологическом и метаболическом уровне при инкубации *in vitro*. Применительно к НЧ Ni и его соединениям такие исследования интенсивно проводятся с начала 2000-х гг. [20]. Исследования цитотоксичности не дают прямого ответа на вопрос о величине токсических доз для организма в целом, однако они полезны, во-первых, как средство скрининга потенциально токсичных наноматериалов и, во-вторых, являются ценным источником информации о молекулярных механизмах и биомаркерах их действия на клетки и, следовательно, на организм в целом.

Большинство токсикологических исследований *in vitro* выполняются на неограниченно делящихся в культуре клетках, которые, как правило, являются опухолевыми. Тем не менее все эти клетки имеют аналоги среди нормальных клеток органов и тканей,

<sup>1</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: руководство. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2004. – 143 с.

с которыми они сходны по своим морфофункциональным, геномным и метаболомным параметрам. Поэтому уместно рассмотреть имеющиеся данные в последовательности, отражающей действие Ni-содержащих НЧ на клетки органов, являющихся мишенями действия наноматериала в условиях реальной экспозиции организма.

**Клетки органов дыхания.** НЧ металлического Ni и NiO, но не микрочастицы (МЧ) Ni захватывались эпителиальными клетками легких человека линии H460 и клетками первичной культуры эпителия бронхов человека, причем из поглощенных частиц обоих видов происходило высвобождение ионов Ni<sup>++</sup> [21]. НЧ Ni, NiO и раствора NiCl<sub>2</sub> вызывали стабилизацию и ядерную транслокацию индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$ , что приводило к повышению содержания его мишеней NR4G1 (Cар43). Микрочастицы (МЧ) Ni не оказывали такого действия, тогда как активация HIF-1 $\alpha$  под действием НЧ была даже более выражена, чем под действием солевой формы. НЧ NiO были в равной степени токсичными для клеток обеих линий, микрочастицы Ni были нетоксичными, а токсичность НЧ Ni была промежуточной. Во всех случаях токсичности наблюдалась активация каспаз и поли (АДФ-рибоза) полимеразы, что указывает на развитие апоптоза.

В культуре эпителиоцитов бронхов человека HEP-2 и клеток рака молочной железы MCF-7 НЧ NiO проявляли цитотоксичность с развитием окислительного стресса, истощением количества глутатиона и накоплением липоперексидов. Наблюдалась активация каспазы-3, фрагментация ДНК, экспрессия маркеров апоптоза. Действие НЧ на клетки могло быть блокировано добавлением куркумина [22]. В клетках легочного эпителия хомяка V79 при действии НЧ NiO размером 30 нм в концентрации 250 и 2500 мкг/мл наблюдали появление микроядер. В комет-тесте фрагментация ДНК наблюдалась при концентрации НЧ 62 мкг/мл и выше [23].

Изучение токсичности НЧ NiO для двух линий клеток легочного эпителия человека в дозах от 20 до 100 мкг/мл показало, что уже через 45 мин экспозиции возрастала концентрация реакционноспособных форм кислорода (РСК), а через 24 ч происходила гибель значительного числа клеток путем как некроза, так и апоптоза [24]. Это сопровождалось образованием больших количеств интерлейкинов IL-6 и IL-8, опосредуемым сигнальным путем MAPK киназы, запускающим активность транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. Отмечалось нарушение клеточного цикла, генотоксический эффект, повреждение ДНК. Перечисленные эффекты наблюдались как в А549-клетках, активно захватывающих НЧ, так и в BEAS-2B, для которых их эндоцитоз не был характерным.

С использованием клеточной линии А549 в работе [25] НЧ Ni, NiO и МЧ Ni дозозависимо вызывали изменения активности митохондрий и увеличивали пролиферацию клеток. При обработке клеток

А549 НЧ Ni было обнаружено снижение жизнеспособности и повреждение ДНК, причем в сопоставимых по содержанию Ni дозах металлические НЧ обладали большей генотоксичностью, чем МЧ, и вызывали большую активацию онкогенов [26]. Экспонирование клеток А549 сублетальными дозами НЧ NiO сопровождалось признаками эпителиально-мезенхимального перехода, опосредуемого активацией TGF- $\beta$ 1/Smads – сигнального пути. Этому соответствовало усиление экспрессии коллагена I-го типа, TGF- $\beta$ 1, p-Smad2, p-Smad3,  $\alpha$ -актина, vimentin, E-cadherin и фибронектина, то есть изменения, характеризующие на тканевом уровне развитие фиброза. Вещество SB431542, являющееся антагонистом TGF- $\beta$ 1, обладало способностью блокировать эти изменения [27]. Под действием НЧ NiO (диаметром 20 нм) в клетках А549 возрастала экспрессия гемоксигеназы-1 (HO-1) и сурфактантного белка-D, то есть генов, регулируемых индуцируемой гипоксией транскрипционным фактором HIF-1 $\alpha$  [28]. Эти данные совпали с полученными на альтернативной клеточной модели в исследовании [21].

Окислительный стресс, индуцируемый НЧ NiO в клетках А549, мог быть частично блокирован эфирным маслом из *Pistacia lentiscus*, содержащим терпеноиды [29].

Под воздействием НЧ NiO в концентрациях 5, 10 и 20 мкг/мл в клетках бронхолегочного эпителия человека BEAS-2B наблюдали снижение экспрессии деацетилазы гистонов SIRT1, что вызывало гиперацетилирование гена p53 и гиперэкспрессию Bax (Bcl-2-ассоциированный X белок). Эффект подавления SIRT1 мог быть снят под действием ресвератрола. Эти данные показывают, что SIRT1 может быть одной из ключевых молекул в развитии клеточной токсичности Ni-содержащих наноматериалов [30]. При культивировании клеток этой линии в течение шести месяцев с очень низкими дозами (0,5 мкг/мл по Ni) НЧ Ni, NiO или солью NiCl<sub>2</sub> наблюдали значительные изменения в транскриптоме при сохранении видимой жизнеспособности клеток [31]. Наибольшее число (197) генов, ответивших изменением экспрессии, отмечено в случае солевой формы. При воздействии всех форм Ni изменялась экспрессия генов Ca-связывающих белков *S100A14* и *S100A2*, а также *TIMP3*, *CCND2*, *EPCAM*, *IL4R* и *DDIT4*. Биоинформатический анализ позволил выявить в качестве мишеней наночастиц Ni сигнальные пути цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и VEGF-A.

НЧ Ni и NiO эффективно захватывались клетками BEAS-2B в культуре [32]. В отличие от этого, ионы Ni<sup>++</sup> мало проникали в клетки. Наночастицы Ni, NiO и соль Ni вызывали хромосомные аберрации, разрывы ДНК и накопление внутриклеточных РСК в экспонированных клетках. Это сопровождалось ростом уровня внутриклеточного Ca, причем добавление хелатирующих агентов снижало проявления генотоксичности. Генотоксичность и мутагенность НЧ Ni (около 100 нм) и NiO (около 50 нм)

в сравнении с солью  $\text{NiCl}_2$  была изучена для клеток бронхиального эпителия человека HBEC с помощью комет-теста и окрашивания на  $\gamma\text{-H2AX}$  (H2A histone family member X). Оба вида НЧ в значительной степени агрегировали в культуральной среде. Показано возрастание числа разрывов ДНК под действием НЧ  $\text{NiO}$  и, в меньшей степени, – НЧ  $\text{Ni}$ ; для растворимой соли  $\text{Ni}$  подобные эффекты отсутствовали при сопоставимых дозах [33].

*Клетки органов ЖКТ.* Эпителий кишки является одной из первичных мишеней воздействия НЧ при их пероральном поступлении. В работе [34] токсичность НЧ  $\text{NiO}$  размером 15 нм была выявлена в культуре клеток человека Caco-2, являющихся аналогом энтероцитов тонкой кишки. НЧ вызывали снижение на 50 % выживаемости клеток в концентрации 352 мкг/мл, окислительный стресс и повреждение ДНК при 30–150 мкг/мл. Основным механизмом клеточной гибели был апоптоз.

При действии НЧ  $\text{NiO}$  диаметром 44 нм на клетки HepG2 человека, являющиеся аналогами гепатоцитов, отмечено дозозависимое развитие окислительного стресса и гибель клеток, образование микроядер, конденсация хроматина, экспрессия Вах и каспазы-3, подавление Bcl-2, что указывает на наличие апоптоза. Эти явления ингибировались аскорбиновой кислотой [35]. Ту же линию клеток в работе [36] обрабатывали НЧ металлического  $\text{Ni}$  диаметром 28 нм в концентрации 25–100 мкг/мл, что вызывало дозозависимый окислительный стресс. При сублетальной нагрузке НЧ выявлено большое количество клеток в subG1 фазе клеточного цикла, что отвечает запуску апоптоза. Отмечалась экспрессия каспазы-3 и апоптотическая фрагментация ДНК, повышение экспрессии p53 и отношения Вах/Bcl-2 с одновременной потерей митохондриального мембранного потенциала, что указывает на развитие апоптоза клеток по «митохондриальному» пути.

Анализ в клетках HepG2 повреждения ДНК с помощью комет-теста показал 26-кратное возрастание фрагментации ДНК при концентрации НЧ  $\text{NiO}$  0,1 мг/мл. Одновременно проточная цитометрия выявила повышение концентрации РСК. Было отмечено усиление экспрессии супероксиддисмутазы (СОД), а также p53, Вах и Bcl2 [37]. Транскриптомный анализ с использованием тотального РНК-секвенирования показал [38], что изменения в экспрессии генов клеток HepG2 начинают происходить при содержании НЧ  $\text{NiO}$  более 5 мкг/мл. Экспрессия связанных с гипоксией HIF-1 $\alpha$  и микро-РНК (miR)-210 повышалась при 25–100 мкг/мл этих НЧ, причем даже при концентрациях, не вызывавших видимого цитотоксического эффекта, наблюдались разнообразные изменения в транскриптоме, включая активацию метаболических путей гликолиза, синтеза глутатиона, лизосомального пищеварения и аутофагии. Повышались внутриклеточные уровни  $\text{NO}$ , кальция, активность эстеразы и отмечалось нарушение мембранного потенциала митохондрий. Дисре-

гуляция клеточного цикла выражалась в появлении 30,5 % subG1 апоптотического пика. Таким образом, цитотоксичность НЧ  $\text{NiO}$  для клеток печени проявляется, преимущественно, через гипоксию и окислительный стресс, вызывающий транскриптомные изменения, апоптоз и фрагментацию ДНК.

На возможное фиброгенное действие НЧ  $\text{NiO}$  на клетки печени указывают данные работы [39], в которой при действии этих НЧ в концентрации 100 мкг/мл на клетки HepG2 отмечалась повышенная экспрессия TGF- $\beta$ 1, p-Smad2, p-Smad3,  $\alpha$ -актина гладких мышц, металлопротеиназы матрикса (MMP) изоформы 9, тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP)-1 и сниженная – E-cadherin и Smad7.

В сравнительном аспекте цитотоксичность НЧ  $\text{Ni}$ ,  $\text{NiO}$  и  $\text{Ni(OH)}_2$  для бронхоальвеолярных клеток A549 и гепатоцит-подобных клеток HepG2 изучена в единственном исследовании [40]. НЧ металлического  $\text{Ni}$  были достоверно более токсичными для первой, чем для второй из этих линий, для оксидных НЧ подобных различий не наблюдалось. Основными механизмами цитотоксичности были окислительный стресс, нарушение митохондриального мембранного потенциала и индукция синтеза каспазы-3, вследствие чего развивался апоптоз. Цитотоксичность различных видов НЧ, выраженная через массу наноматериала, коррелировала с их удельной площадью поверхности и растворимостью в биологическом окружении.

*Клетки почек.* В эксперименте на клетках эпителия почечных канальцев NRK-52E НЧ  $\text{NiO}$  средним размером 10–20 нм в дозе до 500 мкг/мл захватывались клетками и дозозависимо вызывали повышение уровней малонового диальдегида, продукта окислительной деструкции ДНК 8-оксо-2-дезоксигуанозина (8-охо-Г), карбонилированного белка и истощение запасов глутатиона. При концентрации более 290 мкг/мл эти НЧ вызывали гибель более 50 % клеток по пути как апоптоза, так и некроза [41].

*Клетки кожи.* НЧ металлического  $\text{Ni}$  были цитотоксичными и генотоксичными для эпидермальных клеток кожи человека линии A431 в концентрациях от 2 до 20 мкг/мл и приводили к апоптозу и повреждению ДНК [42]. Гибель клеток происходила при явлениях окислительного стресса, истощения запасов глутатиона и активации каспазы-3, причем это действие ингибировалось N-ацетилцистеином, что указывает на возможную протективную функцию клеточных тиолов и, в частности, глутатиона в отношении токсических эффектов НЧ. При действии на эпидермальные клетки мыши линии JB6 НЧ  $\text{Ni}$  в тесте восстановления тетразолиевого красителя (МТТ) были более цитотоксичными в сопоставимой концентрации, чем соответствующие МЧ. Обе формы  $\text{Ni}$  вызывали апоптоз, однако активность НЧ была выше [43]. В этой же линии клеток НЧ  $\text{Ni}$  вызывали экспрессию активаторного белка-1 (AP-1) и NF- $\kappa$ B, причем эти явления ингибировались эпигаллокатехин-3-галлатом (EGCG). Было показано, что

EGCG ослаблял цитотоксичность НЧ за счет подавления ответа MAPK-сигнального пути [44].

**Клетки иммунной системы.** В работе [45] изучена цитотоксичность НЧ NiO в культуре лимфоцитов периферической крови человека. Размер первичных НЧ составил 18 нм, они сильно агрегировали в водных средах. IC50 через 24 ч экспозиции составила 24 мкг/мл. Комет-тест и анализ микроядер выявили высокую генотоксичность НЧ. Основным механизмом гибели лимфоцитов был апоптоз, вызываемый продукцией РСК и липоперекисей.

В первичной культуре моноцитов мышей интактные и окисдно пассивированные НЧ Ni вызывали усиление экспрессии miR-21, MMP-2, MMP-9, а также TIMP-1 и TIMP-2. Эти эффекты не наблюдались в клетках от мышей с нокаутом гена miR-21, а также в клетках мышей дикого типа под действием НЧ Ni, покрытых слоем углерода. Полученные данные указывают на важную роль miR-21 в индукции воспалительного ответа на никелевые НЧ [46].

**Клетки системы репродукции.** На первичной культуре стволовых клеток Сертоли семенников крысы показано, что НЧ Ni стимулировали апоптоз с участием генов *Igfbp3*, некодирующей РНК *LOC102551356* и митохондриального механизма. *Igfbp3* рассматривается как таргетный ген в p53-опосредуемом механизме апоптоза [47]. Действие НЧ Ni на клетки линии GC-1, являющиеся аналогами клеток сперматогоний мыши, сопровождалось изменением ультраструктуры, задержкой клеточного цикла в G1-фазе и активацией апоптоза по механизму ингибирования PI3K/AKT/mTOR сигнального пути [48].

**Эмбриональные клетки.** В работе [33] наблюдали генотоксичность НЧ Ni, которая проявлялась в виде разрывов однонитевой ДНК, в мышинных эмбриональных стволовых клетках линии mES с использованием Hprt-теста, основанного на мутации репортерного гена *HPRT* (гипоксантин фосфорибозилтрансфераза), а также в шести линиях эмбриональных стволовых клеток мыши, переконструированных таким образом, чтобы отвечать флуоресценцией на развитие ряда путей генотоксичности и злокачественной трансформации (так называемая система ToxTracker). Интересно, что в этих системах, НЧ Ni обладали более выраженным генотоксическим действием по сравнению с НЧ NiO и раствором хлорида Ni.

**Клетки соединительной ткани.** Генотоксичность и мутагенность НЧ Ni для линии клеток фибробластов легких китайского хомячка в системе воздействия на поверхности раздела «воздух – жидкость» изучена в работе [49]. Наблюдалась гибель более 50 % клеток после 48 ч воздействия при количествах НЧ 0,15 и 0,32 мкг/см<sup>2</sup> поверхности культуры при увеличении числа разрывов цепей ДНК, которое значительно усиливалось после воздействия ингибитора репарации однонитевой ДНК.

**Нейроны.** НЧ NiO средним диаметром 15,0 нм захватывались дозозависимым образом нейропо-

добными клетками SH-SY5Y и вызывали 50 % гибель клеток в дозе 229 мкг/мл. Отмечались морфологические изменения, 3–11-кратное возрастание фрагментации ДНК и 80–99%-ный апоптоз на фоне окислительного стресса [50]. В работе [51] в клетках этой же линии указанные НЧ дозозависимо вызывали апоптоз. Для объяснения механизма действия Ni-содержащих НЧ на нейроны было проведено термодинамическое моделирование, показавшее взаимодействие НЧ NiO с tau-белком. Результатом этого явилась экспрессия гена апоптоза *Bax* и повышение отношения *Bax/Bcl-2*, возрастание активности лактатдегидрогеназы и каспаз 3 и 9. В дальнейших исследованиях [52] показано, что в высоких дозах НЧ NiO вызывали окислительный стресс и апоптоз SH-SY5Y-клеток, тогда как при использовании нелетальных доз преобладало взаимодействие наноматериала со структурами tau-белка с увеличением доли гидрофобного tau и образовании его аморфных агрегатов.

Изучение в сравнительном аспекте действия НЧ NiO и Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> с диаметрами в интервале 12–24 нм на нейрональные клетки человека было проведено в работе [53]. Для анализа множественных данных, характеризующих цитотоксичность, был применен статистический подход «поверхности отклика» (response surface methodology), что, по мнению авторов, позволяло осуществить экстраполяцию полученных результатов на случай действия НЧ *in vivo*. Было показано, что при действии в культуре нейронов НЧ NiO были менее токсичными для клеток, чем НЧ Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, однако при совместном введении вклад НЧ NiO в цитотоксичность был преобладающим. Проведенный авторами статистический анализ выявил разнообразие комбинированных токсических воздействий, зависящих от природы, размера и концентрации частиц. Одним из основных факторов, снижающих цитотоксичность, была растворимость НЧ в биологическом окружении, которая уменьшалась при добавлении к культурам клеток фетальной телячьей сыворотки.

**Трансформирующая активность *in vitro*.** Данные, полученные в ряде рассмотренных выше работ, указывают на возможность протекания процессов, сходных со злокачественной трансформацией, под воздействием НЧ Ni и его соединений. Так, по мнению авторов исследования [21], вызываемая НЧ Ni и NiO устойчивая активация в клетках HIF-1α сигнального пути может приводить к злокачественной трансформации с последующим формированием опухолей *in vivo*. На линии эпидермальных клеток мыши JB6 [54] показано, что под действием НЧ Ni диаметром 50 нм отмечается активация синтеза промотера опухолевой трансформации activator protein-1 и NF-κB, а также высокий уровень экспрессии R-Ras, c-мус, C-Jun, p65 и p50, что не компенсируется относительно гораздо меньшей экспрессией проапоптотического фактора p53. С использованием метода культивирования на мягком

агара авторы работы установили, что для клеток, обработанных НЧ Ni, характерно образование колоний, рассматриваемое как аналог злокачественного роста. Интересно, что при изученном в этой же работе действии на клетки МЧ Ni микронного размера экспрессия p53 являлась преобладающим событием. Выявленные в клетках эпителия бронхов человека, обработанных НЧ Ni и NiO, многочисленные разрывы ДНК также рассматриваются как предпосылка злокачественной трансформации [33]. Интерпретация полученных в системах *in vitro* фактов затрудняется тем обстоятельством, что в большинстве работ одновременно с активацией онкогенов наблюдали экспрессию проапоптотических факторов, включая Akt-киназу и p53 под действием Ni-содержащих наноматериалов [43]. Возможные расхождения в оценках генотоксичности и трансформирующей способности наноформ Ni в различных тест-системах *in vitro* могут быть связаны и с различиями между используемыми клеточными линиями в параметрах поглощения НЧ клетками. Механизмами захвата НЧ Ni и его соединений клетками являются, предположительно, макропиноцитоз или клатрин-зависимый эндоцитоз [55]. Поглощение частиц может зависеть от концентрации ионов Ca<sup>++</sup> в среде культивации, а также от размера, заряда и свойств поверхности частиц.

Кроме того, следует иметь в виду, что подавляющее большинство данных о генотоксичности и «канцерогенной» активности Ni-содержащих наноматериалов были получены на клеточных линиях, которые уже были в той или иной степени трансформированы по сравнению со своими первичными аналогами. Таким образом, вопрос о наличии у НЧ Ni и NiO канцерогенного действия, по-видимому, не может быть решен однозначно с привлечением одних только данных, полученных на клеточных культурах.

**Молекулярные и клеточные механизмы цитотоксичности.** Полученные в исследованиях *in vitro* данные позволяют сделать содержательные выводы о молекулярных и клеточных механизмах цитотоксичности Ni-содержащих НЧ.

**Окислительный стресс.** Окислительный стресс развивается вследствие дисбаланса между окислением (преимущественно ферментативным) органических субстратов в процессах метаболизма и активностью антиоксидантной системы. При этом синтезируется избыточное количество РСК, превышающее способность организма к их элиминации, что вызывает необратимое окислительное повреждение белков и липидов мембран. Избыток РСК может повредить митохондрии, которые, вследствие этого, сами могут усилить накопление РСК, то есть окислительный стресс способен развиваться по механизму положительной обратной связи с активацией в конечном счете митохондриального пути апоптоза [20].

Окислительный стресс рассматривается как один из основных видов нанотоксичности, реали-

зуемых в случае большого числа искусственных наноматериалов. Для тех из них, которые обладают относительно высокой устойчивостью и низкой растворимостью в биологических средах (например, НЧ оксидов Si, Ti, Ce, Zr, Al), его первичным пусковым механизмом является неферментативная каталитическая генерация РСК на межфазной границе НЧ со средой [56]. В случае углеродных нанотрубок преобладает, по-видимому, развитие окислительного стресса вследствие гиперпродукции окислителей клетками (в первую очередь макрофагами), являющимися первичными мишенями действия наноматериала. Для Ni-содержащих НЧ, с учетом их довольно высокой растворимости, второй из указанных механизмов сочетается, по-видимому, с влиянием ионов Ni на ферментативные системы, отвечающие за баланс синтеза и элиминации РСК [20].

Повреждение клеток и их мембран под действием РСК может быть основным механизмом токсичности НЧ Ni, благодаря тому, что Ni<sup>++</sup> способен связываться с аминокислотами, полипептидами и ферментами, провоцируя синтез РСК [57]. На роль окислительного стресса в цитотоксичности НЧ Ni и его соединений указывают и многочисленные факты ингибирования их действия при введении антиоксидантов [29, 35, 42, 44].

**Апоптоз.** Апоптоз представляет собой запрограммированную гибель клеток с очень сложным механизмом, включающим действие семейства цистеиновых протеаз, белков p53, Bcl-2 и других. Выделяют два основных пути апоптоза, а именно путь рецептора смерти и митохондриальный путь [20]. Первый из них в основном заключается в том, что апоптотический фактор Fas (CD95) и Fas-ассоциированный белок домена смерти (FADD) образуют Fas-ассоциированный сигнальный комплекс клеточной смерти (DISC) с расщеплением lamin A и  $\beta$ -актина, которые могут связывать и активировать каспазу-8 и последующую каспазу-3. Митохондриальные пути апоптоза включают каспазо-зависимый и каспазо-независимый путь. Механизм первого из них состоит в том, что факторы Bax и Bak связываются с мембраной митохондрий, высвобождая из них цитохром С. Он, в свою очередь, образует апоптотические комплексы с адаптерным белком Araf-1 и каспазой-8, которые затем активируют каспазу-3, запуская апоптоз. Механизм независимого от каспаз апоптоза заключается в том, что фактор, индуцирующий апоптоз (AIF), непосредственно высвобождается митохондриями в цитоплазму, откуда проникает в ядро, где происходит разрушение ДНК [16]. Апоптоз, индуцированный НЧ Ni и его соединений, включает как путь, опосредованный рецептором смерти, так и пути, опосредованные митохондриями. Это следует из данных о том, что в яичниках самок крыс НЧ Ni одновременно увеличивают уровни проапоптотических факторов, таких как каспаза-3, каспаза-8, каспаза-9, Fas, Bax, Bid, цитохром С и AIF, и при этом снижают уровни антиапопто-



ческого фактора Bcl-2 [58]. По данным работы [43] цитотоксичность НЧ Ni в основном развивается вследствие апоптоза, обусловленного рецептором смерти, а именно по пути активации Fas. Однако в этой же работе было показано, что НЧ Ni активируют Bcl-2, вследствие чего цитохром С не высвобождается из митохондрий в цитоплазму, и данный путь развития апоптоза, по-видимому, не реализуется.

Сходные результаты получены в работах [54, 59], где было показано, что высвобождение цитохрома С под действием НЧ Ni ингибируется Bcl-2. Как известно, Bcl-2 является разновидностью протоонкогена, который может ингибировать апоптоз [20]. Таким образом, НЧ Ni могут парадоксальным образом не только стимулировать, но и ингибировать апоптоз за счет активации Bcl-2, и за счет этого индуцировать клеточный «канцерогенез». Было также обнаружено [54, 59], что НЧ Ni подавляют экспрессию проапоптотического фактора p53. Если активация p53 снижена, апоптоз, опосредованный каспазой-8 и каспазой-3, ингибируется, что может в конечном итоге приводить к возникновению опухолей.

**Повреждение ДНК и генотоксичность.** Как известно, клеточный цикл делится на четыре фазы, а именно профазу синтеза ДНК (фаза G0/G1), фазу синтеза ДНК (фаза S), анафазу синтеза ДНК (фаза G2) и фазу деления клетки (фаза M). Фаза G0/G1 – это ключ к нормальному началу клеточного цикла. Если фаза G0/G1 заблокирована, клетки не перейдут на стадию митоза и пролиферации, что в конечном итоге приведет к апоптозу. В клетках эпидермиса человека фаза G0/G1 блокируется НЧ Ni при 2,5 и 5,0 мкг/мл, что влечет за собой апоптоз, в то время как фаза G2/M блокируется НЧ Ni при 7,5 и 10,0 мкг/мл, что приводит к появлению большого числа разрывов ДНК [44]. Эти результаты позволяют понять, почему низкая концентрация НЧ Ni способствует апоптозу, в то время как высокая концентрация НЧ Ni повреждает клеточную ДНК и приводит к мутагенезу с возможностью дальнейшей злокачественной трансформации.

**МАРК-сигнальный путь.** Путь передачи сигнала МАРК, также известный как путь митоген-активируемой протеинкиназы, включает три параллельных пути, а именно путь ERK, путь JNK/SAPKK и путь P38МАРК. Далее по ходу пути передачи сигнала МАРК находятся два фактора транскрипции: активаторный белок-1 (AP-1) и ядерный фактор-jB (NF-jB), которые участвуют в регуляции сразу многих важных процессов клеточной активности, таких как пролиферация, дифференцировка клеток и апоптоз. AP-1 представляет собой димер, состоящий из субъединиц c-Fos и c-Jun, а NF-jB представляет собой димер, состоящий из субъединиц p65 и p50. Три пути МАРК играют важную роль в онкогенезе. ERK1/2 активируется путем фосфорилирования, которое регулирует c-Fos, c-myc и C-Jun, тем самым повышая активность фактора транскрипции AP-1. Путем фосфорилирования также могут быть активированы конечные кина-

зы JNK, фосфорилирующие C-Jun и далее AP-1. Фосфорилирование P38МАРК приводит к деполимеризации IjB и NF-jB. Под действием НЧ Ni экспрессия белков R-Ras, c-myc, C-Jun, p65 и p50 медленно повышается, и, по сравнению с МЧ Ni, НЧ с большей вероятностью повышают активность AP-1 и NF-jB [54]. В концентрации свыше 2,5 мкг/мл НЧ Ni значительно повышали экспрессию фосфорилированного ERK1/2 (p-ERK1/2), фосфорилированного JNK (p-JNK) и фосфорилированного P38 (p-P38) [44]. Таким образом, НЧ Ni обладают способностью в модельных системах *in vitro* активировать AP-1 и NF-jB посредством сигнального пути МАРК, что в конечном итоге может приводить к злокачественной трансформации.

**HIF-1 $\alpha$ -сигнальный путь.** Фактор-1, индуцируемый гипоксией (HIF-1) – это гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$  [20]. HIF-1 $\alpha$  отвечает за активность комплекса и первоначально локализован в цитоплазме, тогда как HIF-1 $\beta$  экспрессирован как в цитоплазме, так и в нуклеоплазме, и его функция состоит в стабилизации активного комплекса. Транслокация HIF-1 $\alpha$  в ядро клетки под влиянием Ni-содержащих НЧ рассматривается рядом авторов как ключевое звено в проявлении ими фиброгенной, генотоксической и трансформирующей активности. По данным исследования на моноцитах человека, воздействие 10 и 30 мкг/мл НЧ Ni увеличивало содержание HIF-1 $\alpha$ , который участвовал в активации MMP-2 и MMP-9 и TIMP-1 [60]. Предполагается, что путь HIF-1 $\alpha$  участвует в аномальной экспрессии и изменениях активности MMP, индуцированных НЧ Ni. Помимо этого активация пути HIF-1 $\alpha$  может приводить к злокачественной трансформации клеток и возникновению опухолей. Известно, что НЧ Ni сильнее активируют путь HIF-1 $\alpha$  по сравнению с МЧ Ni или его растворимой солью [21].

Гипотетическая схема событий, развивающихся под воздействием Ni-содержащих наноматериалов на клеточном уровне, приведена на рисунке.

Наиболее информативные биомаркеры токсического действия Ni-содержащих наноматериалов, выявленные в экспериментах на клеточных культурах, представлены в таблице.

**Выводы.** Таким образом, анализ литературы показывает, что НЧ металлического Ni, его соединений (NiO, Ni(OH)<sub>2</sub>), а также никелевые нановолокна и наностержни являются высокотоксичными. На уровне клеток первичными проявлениями токсичности являются, по-видимому, развитие окислительного стресса, нарушение функции клеточных мембран, митохондрий, экспрессия ядерных факторов транскрипции, отвечающих за развитие апоптоза, каспаз, а также ряда протоонкогенов. Для НЧ Ni и его соединений в различных дозах парадоксальным образом характерны как стимуляция апоптоза, так и его угнетение с провоцированием злокачественной трансформации клеток. В основе этих противоречивых эффектов, как можно предположить,

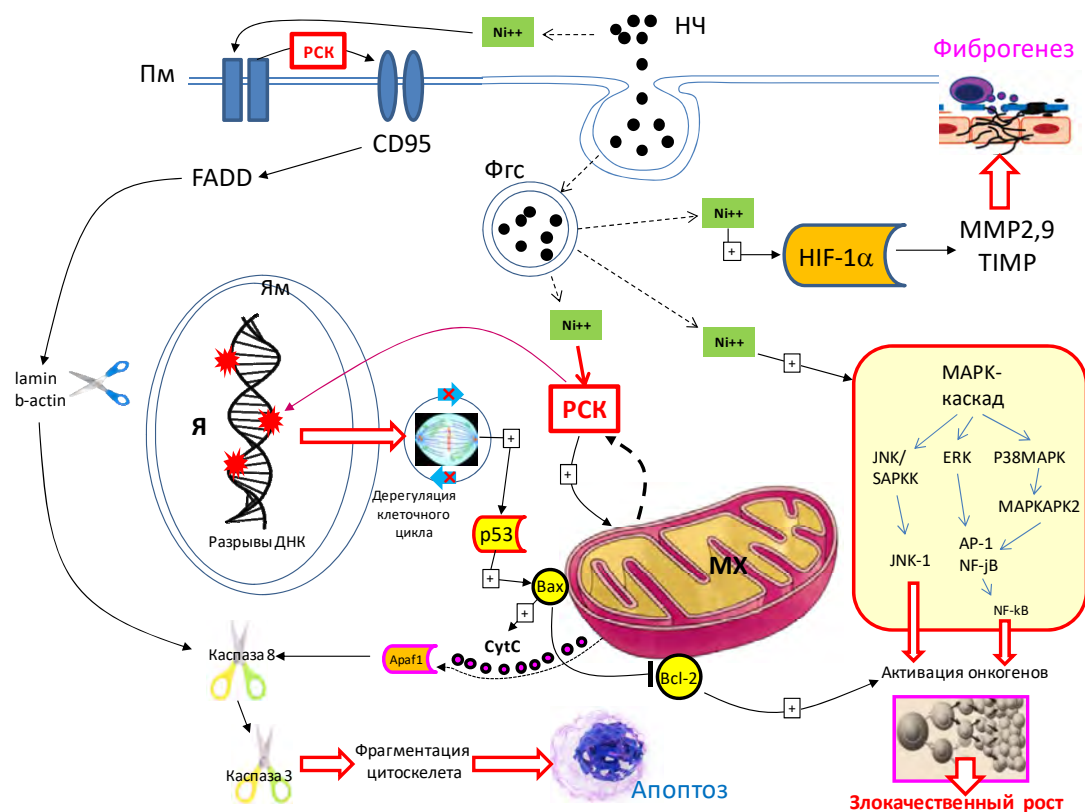


Рис. Основные контуры и мишени токсического действия НЧ Ni и его соединений на клеточном уровне: НЧ – наночастицы; Ni<sup>++</sup> – ионы никеля, Пм – плазматическая мембрана, Ям – ядерная мембрана, Я – ядро, MX – митохондрии, Фгс – фагосома/фаголизосома; РСК – реакционноспособные формы кислорода;  $\square$  – стимуляция;  $\square$  – ингибирование

Наиболее значимые биомаркеры цитотоксического действия Ni-содержащих наноматериалов *in vitro*

№ п/п	Наименование	Сокращенное обозначение	Клеточная модель (аналог)	Источник
1	Фактор, индуцируемый гипоксией	HIF-1 $\alpha$	Клетки эпителия легкого	[21]
2	Член семейства N-тус-подавляемых белков	NRDG1	То же	[21]
3	Ядерный транскрипционный фактор	NF- $\kappa$ B	То же	[24]
4	Интерлейкины	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, INF- $\gamma$	То же	[24]
5	Трансформирующий фактор роста	TGF- $\beta$ 1	То же	[27]
6	Гемоксигеназа 1	HO-1	То же	[28]
7	Ингибитор апоптоза	Bcl2	Клетки печени,	[35, 43]
8	Bcl-2-ассоциированный X-белок	Bax	Клетки эпителия легкого	[30]
9	Металлопротеазы матрикса	MMP 2, 9	Клетки печени, лейкоциты	[39]
10	Ингибиторы металлопротеаз матрикса	TIMP 1,3	Клетки эпителия легкого	[31]
11	Рецептор интерлейкина 4	IL-4R	То же	[31]
12	Микро-РНК 210	miR210	Клетки печени, лейкоциты	[38, 46]
13	8-гидрокси-2-дезоксигуанозин	8-охо-G	Клетки почек	[41]
14	Промотор опухоли трансформации	AP-1	Клетки кожи	[54]
15	Протоонкогены	R-Ras, C-myc, C-Jun, p65, p50, JNK1	Клетки кожи	[54]
16	Апоптозный антиген 1	Fas (CD95)	Клетки кожи	[43]

лежат различия в чувствительности к высоким и низким дозам ионов Ni<sup>++</sup> контуров митохондриального Bax/Bcl-2-опосредуемого апоптоза и каскада активации онкогенов через MAPK-сигнальный путь. Каких-либо принципиальных различий в механизмах токсического действия наноматериалов на основе Ni, его оксида, а также растворимых солей

(хлорида, нитрата, сульфата) на клетки, по-видимому, не имеется, откуда можно сделать вывод, что ведущую роль в проявлении токсичности этих наноматериалов играет эмиссия из них ионов Ni<sup>++</sup>. В этом отношении Ni-содержащие наноматериалы существенно отличаются от практически нерастворимых в биологических средах наночастиц, таких

как охарактеризованные ранее наночастицы аморфного диоксида кремния [61], для которых ведущую роль в проявлении токсического действия играет каталитическая генерация РСК на их поверхности, а также ограниченно растворимые наночастицы серебра, активно влияющие на микроэлементный гомеостаз [62]. Вместе с тем действующие дозы НЧ Ni и его соединений часто оказывается ниже, чем у растворимых солей этого металла, что указывает на важную роль облегченных процессов внутриклеточного проникновения этих наноматериалов в их цитотоксических эффектах.

Следующим необходимым звеном в оценке риска является характеристика опасности, то есть определение токсических и максимальных недействующих доз (NOAEL) вредного химического фактора при различных путях его поступления в организм, то есть через органы дыхания, неповрежден-

ные кожные покровы и желудочно-кишечный тракт. Такая информация не может быть получена исключительно в исследованиях *in vitro*, не учитывающих биокинетические закономерности вредного фактора, его способность к проникновению через биологические барьеры и биоаккумуляции, и требует проведения экспериментов *in vivo* на лабораторных животных, а также обобщения имеющихся данных клинических наблюдений. Эти вопросы, применительно к Ni-содержащим наноматериалам, будут рассмотрены в следующей обзорной статье.

**Финансирование.** Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № 0529-2019-0057).

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

### Список литературы

1. О'Брайен Р. Жиры и масла. Производство, состав и свойства, применение. – СПб.: Профессия, 2007. – 383 с.
2. Role of NF- $\kappa$ B activation and Th1/Th2 imbalance in pulmonary toxicity induced by nano NiO / X. Chang, A. Zhu, F. Liu, L. Zou, L. Su, S. Li, Y. Sun // *Environ. Toxicol.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 1354–1362. DOI: 10.1002/tox.22329
3. Solid-state synthesis of ordered mesoporous carbon catalysts via a mechanochemical assembly through coordination cross-linking / P. Zhang, L. Wang, S. Yang, J.A. Schott, X. Liu, S.M. Mahurin, C. Huang, Y. Zhang [et al.] // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 28, № 8. – P. 15020. DOI: 10.1038/ncomms15020
4. A reusable magnetic nickel nanoparticle based catalyst for the aqueous synthesis of diverse heterocycles and their evaluation as potential antibacterial agent / D. Bhattacharjee, S.K. Sheet, S. Khatua, K. Biswas, S. Joshi, B. Myrboh // *Bioorganic Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 26, № 18. – P. 5018–5028. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.08.033
5. Magnetic bistability and controllable reversal of asymmetric ferromagnetic nanorings / F.Q. Zhu, G.W. Chern, O. Tchernyshyov, X.C. Zhu, J.G. Zhu, C.L. Chien // *Phys. Rev. Lett.* – 2006. – Vol. 96, № 2. – P. 027205. DOI: 10.1103/PhysRevLett.96.027205
6. Performance enhancement and side reactions in rechargeable nickel-iron batteries with nanostructured electrodes / D. Lei, D.C. Lee, A. Magasinski, E. Zhao, D. Steingart, G. Yushin // *ACS Appl. Materials. Interfaces*. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 2088–2096. DOI: 10.1021/acsami.5b10547
7. Chou K.S., Chang S.C., Huang K.C. Study on the characteristics of nanosized nickel particles using sodium borohydride to promote conversion // *Azo J. Mater. Online*. – 2007. – Vol. 3. – P. 172–179. DOI: 10.2240/azojomo0232
8. Graphene supported nickel nanoparticle as a viable replacement for platinum in dye sensitized solar cells / R. Bajpai, S. Roy, N. Kulshrestha, J. Rafiee, N. Koratkar, D.S. Misra // *Nanoscale*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 926–930. DOI: 10.1039/c2nr11127f
9. A micro-/nano-chip and quantum dots-based 3D cytosensor for quantitative analysis of circulating tumor cells / X. Wu, T. Xiao, Z. Luo, R. He, Y. Cao, Z. Guo [et al.] // *J. Nanobiotechnol.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 65. DOI: 10.1186/s12951-018-0390-x
10. Borowska S., Brzóska M.M. Metals in cosmetics: implications for human health // *J. Appl. Toxicol.* – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 551–752. DOI: 10.1002/jat.3129
11. Synthesis of copper-nickel nanoparticles prepared by mechanical milling for use in magnetic hyperthermia / I. Ban, J. Stergar, M. Drogenik, G. Ferk, D. Makovec // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2011. – Vol. 323, № 17. – P. 2254–2258. DOI: 10.1016/j.jmmm.2011.04.004
12. Angajala G., Ramya R., Subashini R. In-vitro anti-inflammatory and mosquito larvicidal efficacy of nickel nanoparticles phytolabricated from aqueous leaf extracts of Aegle marmelos Correa // *Acta Tropica*. – 2014. – № 135. – P. 19–26. DOI: 10.1016/j.actatropica.2014.03.012
13. Spectroscopic investigation of biosynthesized nickel nanoparticles and its larvicidal, pesticidal activities / G. Elango, S.M. Roopan, K.I. Dhamodaran, K. Elumalai, N.A. Al-Dhabi, M.V. Arasu // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. – 2016. – Vol. 162. – P. 162–167. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.06.045
14. High-throughput transcriptomics: insights into the pathways involved in (nano) nickel toxicity in a key invertebrate test species / S.I.L. Gomes, C.P. Roca, J.J. Scott-Fordsmand, M.J.B. Amorim // *Environ. Pollut.* – 2019. – № 245. – P. 131–140. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.10.123
15. Some inferences from in vivo experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response, subchronic systemic toxicity and genotoxicity, regulatory proposals, searching for bioprotectors, a self-overview / B. Katsnelson, L. Privalova, M.P. Sutunkova, V.B. Gurvich, N.V. Loginova, I.A. Minigalieva, E.P. Kireyeva, V.Y. Shur [et al.] // *Int. J. Nanomed.* – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 3013–3029. DOI: 10.2147/IJN.S80843
16. Magaye R., Zhao J. Recent progress in studies of metallic nickel and nickel-based nanoparticles' genotoxicity and carcinogenicity // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 644–650. DOI: 10.1016/j.etap.2012.08.012
17. Nanomaterial induced immune responses and cytotoxicity / A. Ali, M. Suhail, S. Mathew, M.A. Shah, S.M. Harakeh, S. Ahmad, Z. Kazmi, M.A.R. Alhamdan [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 40–57. DOI: 10.1166/jnn.2016.10885

18. Kornick R., Zug K.A. Nickel // *Dermatitis*. – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 3–8. DOI: 10.2310/6620.2008.07082
19. Nano-metal oxides: exposure and engineering control assessment / A. Garcia, A. Eastlake, J.L. Topmiller, C. Sparks, K. Martinez, C.L. Geraci // *J. Occup. Environ. Hyg.* – 2017. – Vol. 14, № 9. – P. 727–737. DOI: 10.1080/15459624.2017.1326699
20. Wu Y., Kong L. Advance on toxicity of metal nickel nanoparticles // *Environ. Geochem. Health.* – 2020. – Vol. 42, № 7. – P. 2277–2286. DOI: 10.1007/s10653-019-00491-4
21. Bioavailability, intracellular mobilization of nickel, and HIF-1 $\alpha$  activation in human lung epithelial cells exposed to metallic nickel and nickel oxide nanoparticles / J.R. Pietruska, X. Liu, A. Smith, K. McNeil, P. Weston, A. Zhitkovich, R. Hurt, A.B. Kane // *Toxicol. Sci.* – 2011. – Vol. 124, № 1. – P. 138–148. DOI: 10.1093/toxsci/kfr206
22. Nickel oxide nanoparticles induce cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in cultured human cells that is abrogated by the dietary antioxidant curcumin / M.A. Siddiqui, M. Ahamed, J. Ahmad, M.A.M. Khan, J. Musarrat, A.A. Al-Khedhairi, S.A. Alrokayan // *Food Chem. Toxicol.* – 2012. – Vol. 50, № 3–4. – P. 641–647. DOI: 10.1016/j.fct.2012.01.017
23. Evaluation of the genotoxic properties of nickel oxide nanoparticles in vitro and in vivo / R.F. De Carli, D.D.S. Chaves, T.R. Cardozo, A.P. de Souza, A. Seeber, W.H. Flores, K.F. Honatel, M. Lehmann, R.R. Dihl // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 2018. – Vol. 836, Pt. B. – P. 47–53. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.06.003
24. Capasso L., Camatini M., Gualtieri M. Nickel oxide nanoparticles induce inflammation and genotoxic effect in lung epithelial cells // *Toxicol. Lett.* – 2014. – Vol. 226, № 1. – P. 28–34. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.040
25. Nickel release, ROS generation and toxicity of Ni and NiO micro- and nanoparticles / S. Latvala, J. Hedberg, S. Di Buccianico, L. Moller, I. Odnevall Wallinder, K. Elihn, H.L. Karlsson // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0159684. DOI: 10.1371/journal.pone.0159684
26. In vitro and in vivo evaluation of the toxicities induced by metallic nickel nano and fine particles / R. Magaye, Y. Gu, Y. Wang, H. Su, Q. Zhou, G. Mao, H. Shi, X. Yue [et al.] // *J. Mol. Histol.* – 2016. – Vol. 47, № 3. – P. 273–286. DOI: 10.1007/s10735-016-9671-6
27. Nano nickel oxide promotes epithelial-mesenchymal transition through transforming growth factor  $\beta$ 1/smads signaling pathway in A549 cells / X. Chang, M. Tian, Q. Zhang, J. Gao, S. Li, Y. Sun // *Environ Toxicol.* – 2020. – Vol. 35, № 12. – P. 1308–1317. DOI: 10.1002/tox.22995
28. Evaluation of acute oxidative stress induced by NiO nanoparticles in vivo and in vitro / M. Horie, H. Fukui, K. Nishio, S. Endoh, H. Kato, K. Fujita, A. Miyauchi, M. Shichiri [et al.] // *J. Occup. Health.* – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 64–74. DOI: 10.1539/joh.L10121
29. NiO nanoparticles induce cytotoxicity mediated through ROS generation and impairing the antioxidant defense in the human lung epithelial cells, A549: preventive effect of Pistacia lentiscus essential oil / M. Khiari, Z. Kechrid, F. Klibet, A. Elfeki, M.S. Shaarani, D. Krishnaiah // *Toxicol. Rep.* – 2018. – Vol. 21, № 5. – P. 480–488. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.03.012
30. NiO nanoparticles induce apoptosis through repressing SIRT1 in human bronchial epithelial cells / W.-X. Duan, M.-D. He, L. Mao, F.-H. Qian, Y.-M. Li, H.-F. Pi, C. Liu, C.-H. Chen [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 286, № 2. – P. 80–91. DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.024
31. Transcriptome profiling and toxicity following long-term, low dose exposure of human lung cells to Ni and NiO nanoparticles-comparison with NiCl<sub>2</sub> / A.R. Gliga, S. Di Buccianico, E. Åkerlund, H.L. Karlsson // *Nanomaterials (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 649. DOI: 10.3390/nano10040649
32. Calcium-dependent cyto- and genotoxicity of nickel metal and nickel oxide nanoparticles in human lung cells / S. Di Buccianico, A.R. Gliga, E. Åkerlund, S. Skoglund, I.O. Wallinder, B. Fadeel, H.L. Karlsson // *Part. Fibre Toxicol.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 32. DOI: 10.1186/s12989-018-0268-y
33. Genotoxic and mutagenic properties of Ni and NiO nanoparticles investigated by comet assay,  $\gamma$ -H2AX staining, Hprt mutation assay and ToxTracker reporter cell lines / E. Åkerlund, F. Cappellini, S. Di Buccianico, S. Islam, S. Skoglund, R. Derr, I.O. Wallinder, G. Hendriks, H.L. Karlsson // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2018. – Vol. 59, № 3. – P. 211–222. DOI: 10.1002/em.22163
34. Abudayyak M., Guzel E., Özhan G. Cytotoxic, genotoxic, and apoptotic effects of nickel oxide nanoparticles in intestinal epithelial cells // *Turk. J. Pharm. Sci.* – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 446–451. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2019.76376
35. Nickel oxide nanoparticles exert cytotoxicity via oxidative stress and induce apoptotic response in human liver cells, HepG2 / M. Ahamed, D. Ali, H.A. Alhadlaq, M.J. Akhtar // *Chemosphere.* – 2013. – Vol. 93, № 10. – P. 2514–2522. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2013.09.047
36. Concentration-dependent induction of reactive oxygen species, cell cycle arrest and apoptosis in human liver cells after nickel nanoparticles exposure / J. Ahmad, H.A. Alhadlaq, M.A. Siddiqui, Q. Saquib, A.A. Al-Khedhairi, J. Musarrat, M. Ahamed // *Environ. Toxicol.* – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 137–148. DOI: 10.1002/tox.21879
37. Nickel oxide nanoparticles induced transcriptomic alterations in HEPG2 cells / Q. Saquib, M. Siddiqui, J. Ahmad, S. Ansari, M. Faisal, R. Wahab, A. Alatar, A.A. Al-Khedhairi, J. Musarrat // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 1048. – P. 163–174. DOI: 10.1007/978-3-319-72041-8\_10
38. High-throughput transcriptomics: an insight on the pathways affected in HepG2 cells exposed to nickel oxide nanoparticles / Q. Saquib, P. Xia, M.A. Siddiqui, J. Zhang, Y. Xie, M. Faisal, S.M. Ansari, H.A. Alwathnani [et al.] // *Chemosphere.* – 2020. – Vol. 244. – P. 125488. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.125488
39. TGF- $\beta$ 1 mediated Smad signaling pathway and EMT in hepatic fibrosis induced by Nano NiO in vivo and in vitro / Q. Zhang, X. Chang, H. Wang, Y. Liu, X. Wang, M. Wu, H. Zhan, S. Li, Y. Sun // *Environ. Toxicol.* – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 419–429. DOI: 10.1002/tox.22878
40. Cytotoxicity of NiO and Ni (OH)<sub>2</sub> nanoparticles is mediated by oxidative stress-induced cell death and suppression of cell proliferation / M.H. Cambre, N.J. Holl, B. Wang, L. Harper, H.-J. Lee, C.C. Chusuei, F.Y.S. Hou, E.T. Williams [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 7. – P. 2355. DOI: 10.3390/ijms21072355
41. Abudayyak M., Guzel E., Özhan G. Nickel oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and apoptosis in kidney cell line, NRK-52E // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2017. – Vol. 178, № 1. – P. 98–104. DOI: 10.1007/s12011-016-0892-z

42. Reactive oxygen species-mediated DNA damage and apoptosis in human skin epidermal cells after exposure to nickel nanoparticles / S. Alarifi, D. Ali, S. Alakhtani, E.S. Al Suhaibani, A.A. Al-Qahtani // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2014. – Vol. 157, № 1. – P. 84–93. DOI: 10.1007/s12011-013-9871-9
43. Metallic nickel nano- and fine particles induce JB6 cell apoptosis through a caspase-8/AIF mediated cytochrome c-independent pathway / J. Zhao, L. Bowman, X. Zhang, X. Shi, B. Jiang, V. Castranova, M. Ding // *J. Nanobiotechnol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 2. DOI: 10.1186/1477-3155-7-2
44. Inhibition of nickel nanoparticles-induced toxicity by epigallocatechin-3-gallate in JB6 cells may be through down-regulation of the MAPK signaling pathways / Y. Gu, Y. Wang, Q. Zhou, L. Bowman, G. Mao, B. Zou, J. Xu, Y. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. e0150954. DOI: 10.1371/journal.pone.0150954
45. Dumala N., Mangalampalli B., Grover P. In vitro genotoxicity assessment of nickel (II) oxide nanoparticles on lymphocytes of human peripheral blood // *J. Appl. Toxicol.* – 2019. – Vol. 39, № 7. – P. 955–965. DOI: 10.1002/jat.3784
46. The role of miR-21 in nickel nanoparticle-induced MMP-2 and MMP-9 production in mouse primary monocytes: in vitro and in vivo studies / Y. Mo, Y. Zhang, L. Mo, R. Wan, M. Jiang, Q. Zhang // *Environ. Pollut.* – 2020. – Vol. 267. – P. 115597. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115597
47. Molecular mechanisms underlying nickel nanoparticle induced rat Sertoli-germ cells apoptosis / L. Kong, W. Hu, X. Gao, Y. Wu, Y. Xue, K. Cheng, M. Tang // *Sci. Total Environ.* – 2019. – Vol. 692. – P. 240–248. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.07.107
48. Effect and mechanism of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the apoptosis of GC-1 cells induced by nickel nanoparticles / Y. Wu, J. Ma, Y. Sun, M. Tang, L. Kong // *Chemosphere.* – 2020. – Vol. 255. – P. 126913. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126913
49. In vitro genotoxicity of airborne Ni-NP in air-liquid interface / S. Latvala, D. Vare, H.L. Karlsson, K. Elihn // *J. Appl. Toxicol.* – 2017. – Vol. 37, № 12. – P. 1420–1427. DOI: 10.1002/jat.3510
50. Abudayyak M., Guzel E., Özhan G. Nickel oxide nanoparticles are highly toxic to SH-SY5Y neuronal cells // *Neurochem. Int.* – 2017. – Vol. 108. – P. 7–14. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.017
51. The effects of nickel oxide nanoparticles on tau protein and neuron-like cells: biothermodynamics and molecular studies / M. Hajimohammadjafartehrani, S.H. Hosseinali, A. Dehkohneh, P. Ghoraeian, M. Ale-Ebrahim, K. Akhtari, K. Shahpasand, A.A. Saboury, F. Attar, M. Falahati // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2019. – Vol. 127. – P. 330–339. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.050
52. Biophysical, molecular dynamics and cellular studies on the interaction of nickel oxide nanoparticles with tau proteins and neuron-like cells / S.H. Hosseinali, Z.P. Boushehri, B. Rasti, M. Mirpour, K. Shahpasand, M. Falahati // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2019. – Vol. 125. – P. 778–784. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.062
53. Are in vivo and in vitro assessments of comparative and combined toxicity of the same metallic nanoparticles compatible, or contradictory, or both? A juxtaposition of data obtained in respective experiments with NiO and Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles / I. Minigalieva, T. Bushueva, E. Fröhlich, C. Meindl, K. Öhlinger, V. Panov, A. Varaksin, V. Shur [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2017. – Vol. 109, Pt. 1. – P. 393–404. DOI: 10.1016/j.fct.2017.09.032
54. Metallic nickel nanoparticles may exhibit higher carcinogenic potential than fine particles in JB6 cells / R. Magaye, Q. Zhou, L. Bowman, B. Zou, G. Mao, J. Xu, V. Castranova, J. Zhao, M. Ding // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e92418. DOI: 10.1371/journal.pone.0092418
55. Muñoz A., Costa M. Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake – a review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 260, № 1. – P. 1–16. DOI: 10.1016/j.taap.2011.12.014
56. Manke A., Wang L., Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 942916. DOI: 10.1155/2013/942916
57. Cameron K.S., Buchner V., Tchounwou P.B. Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review // *Rev. Environ. Health.* – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 81–92. DOI: 10.1515/reveh.2011.012
58. Mechanisms involved in reproductive toxicity caused by nickel nanoparticle in female rats / L. Kong, X. Gao, J. Zhu, K. Cheng, M. Tang // *Environ. Toxicol.* – 2016. – Vol. 31, № 11. – P. 1674–1683. DOI: 10.1002/tox.22288
59. Acute toxicity of nickel nanoparticles in rats after intravenous injection / R.R. Magaye, X. Yue, B. Zou, H. Shi, H. Yu, K. Liu, X. Lin, J. Xu [et al.] // *Int. J. Nanomed.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1393–1402. DOI: 10.2147/ijn.S56212
60. The role of hypoxia inducible factor-1alpha in the increased MMP-2 and MMP-9 production by human monocytes exposed to nickel nanoparticles / R. Wan, Y. Mo, S. Chien, Y. Li, D.J. Tollerud, Q. Zhang // *Nanotoxicology.* – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 568–582. DOI: 10.3109/17435390.2010.537791
61. Токсикологическая оценка наноструктурного диоксида кремния. IV. Иммунологические и аллергологические показатели у животных, сенсибилизированных пищевым аллергеном, и заключительное обсуждение / А.А. Шумакова, В.А. Шипелин, Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина, И.В. Гмошинский, Р.А. Ханферьян, С.А. Хотимченко, В.А. Тутельян // *Вопросы питания.* – 2015. – Т. 84, № 5. – С. 102–111.
62. Influence of orally introduced silver nanoparticles on content of essential and toxic trace elements in organism / I.V. Gmshinski, A.A. Shumakova, V.A. Shipelin, G.Yu. Maltsev, S.A. Khotimchenko // *Nanotechnologies in Russia.* – 2016. – Vol. 11, № 9–10. – P. 646–652. DOI: 10.1134/S1995078016050074

**Список сокращений:** 8-охо-G – 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин; MMP – металлопротеиназа матрикса; МЧ – микро-частицы; НЧ – наночастицы; РСК – реакционноспособные формы кислорода; Вах – Bcl-ассоциированный X-белок; Bcl-2 – внутриклеточный регулятор апоптоза; HIF – фактор, индуцируемый гипоксией; HO-1 – гемоксигеназа-1; IARC – Международное агентство по исследованию рака; IC50 – концентрация 50 % ингибирования; IL – интерлейкин; INF – интерферон; MAPK – активируемая митогенами протеинкиназа; miR – микро-РНК; p53 – фактор стимуляции апоптоза; SOD – супероксиддисмутаза; TGF – трансформирующий фактор роста; TIMP – ингибитор протеиназы матрикса.

*Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Оценка риска никельсодержащих наноматериалов: идентификация опасного фактора // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 177–191. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.17*

## Review

**ASSESSING RISKS CAUSED BY NICKEL-BASED NANOMATERIALS:  
HAZARDOUS FACTOR IDENTIFICATION****I.V. Gmoshinski<sup>1</sup>, S.A. Khotimchenko<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustinsky lane, Moscow, 109240, Russian Federation<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 4 Bldg., 2 Bol'shaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russian Federation

*Nanoparticles of nickel (Ni) and its compounds attract a lot of attention bearing in mind their promising innovative properties allowing their use as catalysts, components in electrical appliances, electronic devices and photonic appliances, and materials used in producing medications, diagnostic preparations, and pesticides. Production volumes of these materials in their nano-form are likely to grow rapidly in the nearest future and it involves greater loads created by these nanomaterials on a human body. And we should remember that Ni and its compounds are highly toxic for humans even in their traditional disperse forms. Their toxicity induces oxidative stress, cellular membranes and mitochondria dysfunction, expression of nuclear transcription factors that are responsible for apoptosis, caspases, as well as proto-oncogenes. Leading role in toxicity of Ni-containing nanomaterials obviously belongs to ions of heavy Ni<sup>++</sup> being emitted from them since this heavy metal has pro-oxidant properties and influences enzyme activity and gene expression. Cytotoxic effects produced by Ni-containing nanomaterials were revealed in Model experiments in vitro performed with suing cellular cultures that were morphologically and functionally similar to epithelial cells of respiratory and gastrointestinal tract, liver, kidneys, and nervous system; these materials were able to stimulate oxidant stress, influence expression of apoptosis proteins and nuclear transcription factors, induce apoptosis and necrosis. There are data indicating that Ni-containing nanomaterials can produce malignant transforming effects in vitro. All the above mentioned proves that nickel compounds in their nanof orm are a new hazardous factor that requires assessing related risks for workers, consumer, and population in general.*

*Our review focuses on analyzing literature sources on cytotoxicity of Ni-containing nanomaterials and their effects produced on molecular-genetic and cellular levels taken over a period starting from 2011.*

**Key words:** nickel, nickel oxide, nanoparticles, cytotoxicity, genotoxicity, transforming ability, apoptosis, gene expression, risk assessment.

**References**

1. O'Braien R. Zhiry i masla. Proizvodstvo, sostav i svoystva, primeneniye [Fats and oils. Manufacturing, structure and properties, use]. Sankt-Peterburg, Professiya Publ., 2007, 383 p. (in Russian).
2. Chang X., Zhu A., Liu F., Zou L., Su L., Li S., Sun Y. Role of NF- $\kappa$ B activation and Th1/Th2 imbalance in pulmonary toxicity induced by nano NiO. *Environ. Toxicol.*, 2017, vol. 32, no. 4, pp. 1354–1362. DOI: 10.1002/tox.22329
3. Zhang P., Wang L., Yang S., Schott J.A., Liu X., Mahurin S.M., Huang C., Zhang Y. [et al.]. Solid-state synthesis of ordered mesoporous carbon catalysts via a mechanochemical assembly through coordination cross-linking. *Nat. Commun.*, 2017, vol. 28, no. 8, pp. 15020. DOI: 10.1038/ncomms15020
4. Bhattacharjee D., Sheet S.K., Khatua S., Biswas K., Joshi S., Myrboh B. A reusable magnetic nickel nanoparticle based catalyst for the aqueous synthesis of diverse heterocycles and their evaluation as potential antibacterial agent. *Bioorganic. Medicinal. Chemistry.*, 2018, vol. 26, no. 18, pp. 5018–5028. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.08.033
5. Zhu F.Q., Chern G.W., Tchernyshyov O., Zhu X.C., Zhu J.G., Chien C.L. Magnetic bistability and controllable reversal of asymmetric ferromagnetic nanorings. *Phys. Rev. Lett.*, 2006, vol. 96, no. 2, pp. 027205. DOI: 10.1103/PhysRevLett.96.027205
6. Lei D., Lee D.C., Magasinski A., Zhao E., Steingart D., Yushin G. Performance enhancement and side reactions in rechargeable nickel-iron batteries with nanostructured electrodes. *ACS Appl. Materials. Interfaces*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 2088–2096. DOI: 10.1021/acsami.5b10547
7. Chou K.S., Chang S.C., Huang K.C. Study on the characteristics of nanosized nickel particles using sodium borohydride to promote conversion. *Azo J. Mater. Online*, 2007, vol. 3, pp. 172–179. DOI: 10.2240/azojomo0232

© Gmoshinski I.V., Khotimchenko S.A., 2021

**Ivan V. Gmoshinski** – Doctor of Biological Sciences, Leading researcher at the Laboratory for Food Toxicology and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: gmosh@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-71; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3671-6508>).

**Sergey A. Khotimchenko** – RAS Corresponding Member, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory for Food Toxicology and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: khotimchenko@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-52-35; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5340-9649>).

8. Bajpai R., Roy S., Kulshrestha N., Rafiee J., Koratkar N., Misra D.S. Graphene supported nickel nanoparticle as a viable replacement for platinum in dye sensitized solar cells. *Nanoscale*, 2012, vol. 4, no. 3, pp. 926–930. DOI: 10.1039/c2nr11127f
9. Wu X., Xiao T., Luo Z., He R., Cao Y., Guo Z. [et al.]. A micro-/nano-chip and quantum dots-based 3D cytosensor for quantitative analysis of circulating tumor cells. *J. Nanobiotechnol.*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 65. DOI: 10.1186/s12951-018-0390-x
10. Borowska S., Brzóska M.M. Metals in cosmetics: implications for human health. *J. Appl. Toxicol.*, 2015, vol. 35, no. 6, pp. 551–752. DOI: 10.1002/jat.3129
11. Ban I., Stergar J., Drofenik M., Ferk G., Makovec D. Synthesis of copper-nickel nanoparticles prepared by mechanical milling for use in magnetic hyperthermia. *J. Magn. Magn. Mater.*, 2011, vol. 323, no. 17, pp. 2254–2258. DOI: 10.1016/j.jmmm.2011.04.004
12. Angajala G., Ramya R., Subashini R. In-vitro anti-inflammatory and mosquito larvicidal efficacy of nickel nanoparticles phytofabricated from aqueous leaf extracts of *Aegle marmelos* Correa. *Acta Tropica*, 2014, no. 135, pp. 19–26. DOI: 10.1016/j.actatropica.2014.03.012
13. Elango G., Roopan S.M., Dhamodaran K.I., Elumalai K., Al-Dhabi N.A., Arasu M.V. Spectroscopic investigation of biosynthesized nickel nanoparticles and its larvicidal, pesticidal activities. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 2016, vol. 162, pp. 162–167. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.06.045
14. Gomes S.I.L., Roca C.P., Scott-Fordsmand J.J., Amorim M.J.B. High-throughput transcriptomics: insights into the pathways involved in (nano) nickel toxicity in a key invertebrate test species. *Environ. Pollut.*, 2019, no. 245, pp. 131–140. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.10.123
15. Katsnelson B., Privalova L., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Loginova N.V., Minigalieva I.A., Kireyeva E.P., Shur V.Y. [et al.]. Some inferences from in vivo experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response, subchronic systemic toxicity and genotoxicity, regulatory proposals, searching for bioprotectors, a self-overview. *Int. J. Nanomed.*, 2015, vol. 16, no. 10, pp. 3013–3029. DOI: 10.2147/IJN.S80843
16. Magaye R., Zhao J. Recent progress in studies of metallic nickel and nickel-based nanoparticles' genotoxicity and carcinogenicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2012, vol. 34, no. 3, pp. 644–650. DOI: 10.1016/j.etap.2012.08.012
17. Ali A., Suhail M., Mathew S., Shah M.A., Harakeh S.M., Ahmad S., Kazmi Z., Alhamdan M.A.R. [et al.]. Nanomaterial induced immune responses and cytotoxicity. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 40–57. DOI: 10.1166/jnn.2016.10885
18. Kornick R., Zug K.A. Nickel. *Dermatitis*, 2008, vol. 19, no. 1, pp. 3–8. DOI: 10.2310/6620.2008.07082
19. Garcia A., Eastlake A., Topmiller J.L., Sparks C., Martinez K., Geraci C.L. Nano-metal oxides: exposure and engineering control assessment. *J. Occup. Environ. Hyg.*, 2017, vol. 14, no. 9, pp. 727–737. DOI: 10.1080/15459624.2017.1326699
20. Wu Y., Kong L. Advance on toxicity of metal nickel nanoparticles. *Environ. Geochem. Health*, 2020, vol. 42, no. 7, pp. 2277–2286. DOI: 10.1007/s10653-019-00491-4
21. Pietruska J.R., Liu X., Smith A., McNeil K., Weston P., Zhitkovich A., Hurt R., Kane A.B. Bioavailability, intracellular mobilization of nickel, and HIF-1 $\alpha$  activation in human lung epithelial cells exposed to metallic nickel and nickel oxide nanoparticles. *Toxicol. Sci.*, 2011, vol. 124, no. 1, pp. 138–148. DOI: 10.1093/toxsci/kfr206
22. Siddiqui M.A., Ahamed M., Ahmad J., Khan M.A.M., Musarrat J., Al-Khedhairy A.A., Alrokayan S.A. Nickel oxide nanoparticles induce cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in cultured human cells that is abrogated by the dietary antioxidant curcumin. *Food Chem. Toxicol.*, 2012, vol. 50, no. 3–4, pp. 641–647. DOI: 10.1016/j.fct.2012.01.017
23. De Carli R.F., Chaves D.D.S., Cardozo T.R., de Souza A.P., Seeber A., Flores W.H., Honatell K.F., Lehmann M., Dihl R.R. Evaluation of the genotoxic properties of nickel oxide nanoparticles in vitro and in vivo. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*, 2018, vol. 836, pt. B, pp. 47–53. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.06.003
24. Capasso L., Camatini M., Gualtieri M. Nickel oxide nanoparticles induce inflammation and genotoxic effect in lung epithelial cells. *Toxicol. Lett.*, 2014, vol. 226, no. 1, pp. 28–34. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.040
25. Latvala S., Hedberg J., Di Bucchianico S., Moller L., Odnevall Wallinder I., Elihn K., Karlsson H.L. Nickel release, ROS generation and toxicity of Ni and NiO micro- and nanoparticles. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 7, pp. e0159684. DOI: 10.1371/journal.pone.0159684
26. Magaye R., Gu Y., Wang Y., Su H., Zhou Q., Mao G., Shi H., Yue X. [et al.]. In vitro and in vivo evaluation of the toxicities induced by metallic nickel nano and fine particles. *J. Mol. Histol.*, 2016, vol. 47, no. 3, pp. 273–286. DOI: 10.1007/s10735-016-9671-6
27. Chang X., Tian M., Zhang Q., Gao J., Li S., Sun Y. Nano nickel oxide promotes epithelial-mesenchymal transition through transforming growth factor  $\beta$ 1/smads signaling pathway in A549 cells. *Environ Toxicol.*, 2020, vol. 35, no. 12, pp. 1308–1317. DOI: 10.1002/tox.22995
28. Horie M., Fukui H., Nishio K., Endoh S., Kato H., Fujita K., Miyauchi A., Shichiri M. [et al.]. Evaluation of acute oxidative stress induced by NiO nanoparticles in vivo and in vitro. *J. Occup. Health*, 2011, vol. 53, no. 2, pp. 64–74. DOI: 10.1539/joh.L10121
29. Khiari M., Kechrid Z., Klibet F., Elfeki A., Shaarani M.S., Krishnaiah D. NiO nanoparticles induce cytotoxicity mediated through ROS generation and impairing the antioxidant defense in the human lung epithelial cells, A549: preventive effect of *Pistacia lentiscus* essential oil. *Toxicol. Rep.*, 2018, vol. 21, no. 5, pp. 480–488. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.03.012
30. Duan W.-X., He M.-D., Mao L., Qian F.-H., Li Y.-M., Pi H.-F., Liu C., Chen C.-H. [et al.]. NiO nanoparticles induce apoptosis through repressing SIRT1 in human bronchial epithelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2015, vol. 286, no. 2, pp. 80–91. DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.024
31. Gliga A.R., Di Bucchianico S., Åkerlund E., Karlsson H.L. Transcriptome profiling and toxicity following long-term, low dose exposure of human lung cells to Ni and NiO nanoparticles-comparison with NiCl<sub>2</sub>. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 649. DOI: 10.3390/nano10040649
32. Di Bucchianico S., Gliga A.R., Åkerlund E., Skoglund S., Wallinder I.O., Fadeel B., Karlsson H.L. Calcium-dependent cyto- and genotoxicity of nickel metal and nickel oxide nanoparticles in human lung cells. *Part. Fibre Toxicol.*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 32. DOI: 10.1186/s12989-018-0268-y
33. Åkerlund E., Cappellini F., Di Bucchianico S., Islam S., Skoglund S., Derr R., Wallinder I.O., Hendriks G., Karlsson H.L. Genotoxic and mutagenic properties of Ni and NiO nanoparticles investigated by comet assay,  $\gamma$ -H2AX staining,

Hprt mutation assay and Tox Tracker reporter cell lines. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2018, vol. 59, no. 3, pp. 211–222. DOI: 10.1002/em.22163

34. Abudayyak M., Guzel E., Özhan G. Cytotoxic, genotoxic, and apoptotic effects of nickel oxide nanoparticles in intestinal epithelial cells. *Turk. J. Pharm. Sci.*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 446–451. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2019.76376

35. Ahamed M., Ali D., Alhadlaq H.A., Akhtar M.J. Nickel oxide nanoparticles exert cytotoxicity via oxidative stress and induce apoptotic response in human liver cells, HepG2. *Chemosphere*, 2013, vol. 93, no. 10, pp. 2514–2522. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2013.09.047

36. Ahmad J., Alhadlaq H.A., Siddiqui M.A., Saquib Q., Al-Khedhairi A.A., Musarrat J., Ahamed M. Concentration-dependent induction of reactive oxygen species, cell cycle arrest and apoptosis in human liver cells after nickel nanoparticles exposure. *Environ. Toxicol.*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 137–148. DOI: 10.1002/tox.21879

37. Saquib Q., Siddiqui M., Ahmad J., Ansari S., Faisal M., Wahab R., Alatar A., Al-Khedhairi A.A., Musarrat J. Nickel oxide nanoparticles induced transcriptomic alterations in HEPG2 cells. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018, vol. 1048, pp. 163–174. DOI: 10.1007/978-3-319-72041-8\_10

38. Saquib Q., Xia P., Siddiqui M.A., Zhang J., Xie Y., Faisal M., Ansari S.M., Alwathnani H.A. [et al.]. High-throughput transcriptomics: an insight on the pathways affected in HepG2 cells exposed to nickel oxide nanoparticles. *Chemosphere*, 2020, vol. 244, pp. 125488. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.125488

39. Zhang Q., Chang X., Wang H., Liu Y., Wang X., Wu M., Zhan H., Li S., Sun Y. TGF- $\beta$ 1 mediated Smad signaling pathway and EMT in hepatic fibrosis induced by Nano NiO in vivo and in vitro. *Environ. Toxicol.*, 2020, vol. 35, no. 4, pp. 419–429. DOI: 10.1002/tox.22878

40. Cambre M.H., Holl N.J., Wang B., Harper L., Lee H.-J., Chusuei C.C., Hou F.Y.S., Williams E.T. [et al.]. Cytotoxicity of NiO and Ni(OH)<sub>2</sub> nanoparticles is mediated by oxidative stress-induced cell death and suppression of cell proliferation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 7, pp. 2355. DOI: 10.3390/ijms21072355

41. Abudayyak M., Guzel E., Özhan G. Nickel oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and apoptosis in kidney cell line, NRK-52E. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2017, vol. 178, no. 1, pp. 98–104. DOI: 10.1007/s12011-016-0892-z

42. Alarifi S., Ali D., Alakhtani S., Al Suhaibani E.S., Al-Qahtani A.A. Reactive oxygen species-mediated DNA damage and apoptosis in human skin epidermal cells after exposure to nickel nanoparticles. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2014, vol. 157, no. 1, pp. 84–93. DOI: 10.1007/s12011-013-9871-9

43. Zhao J., Bowman L., Zhang X., Shi X., Jiang B., Castranova V., Ding M. Metallic nickel nano- and fine particles induce JB6 cell apoptosis through a caspase-8/AIF mediated cytochrome c-independent pathway. *J Nanobiotechnol.*, 2009, vol. 7, pp. 2. DOI: 10.1186/1477-3155-7-2

44. Gu Y., Wang Y., Zhou Q., Bowman L., Mao G., Zou B., Xu J., Liu Y. [et al.]. Inhibition of nickel nanoparticles-induced toxicity by epigallocatechin-3-gallate in JB6 cells may be through down-regulation of the MAPK signaling pathways. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. e0150954. DOI: 10.1371/journal.pone.0150954

45. Dumala N., Mangalampalli B., Grover P. In vitro genotoxicity assessment of nickel(II)oxide nanoparticles on lymphocytes of human peripheral blood. *J. Appl. Toxicol.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 955–965. DOI: 10.1002/jat.3784

46. Mo Y., Zhang Y., Mo L., Wan R., Jiang M., Zhang Q. The role of miR-21 in nickel nanoparticle-induced MMP-2 and MMP-9 production in mouse primary monocytes: in vitro and in vivo studies. *Environ. Pollut.*, 2020, vol. 267, pp. 115597. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115597

47. Kong L., Hu W., Gao X., Wu Y., Xue Y., Cheng K., Tang M. Molecular mechanisms underlying nickel nanoparticle induced rat Sertoli-germ cells apoptosis. *Sci. Total. Environ.*, 2019, vol. 692, pp. 240–248. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.07.107

48. Wu Y., Ma J., Sun Y., Tang M., Kong L. Effect and mechanism of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the apoptosis of GC-1 cells induced by nickel nanoparticles. *Chemosphere*, 2020, vol. 255, pp. 126913. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126913

49. Latvala S., Vare D., Karlsson H.L., Elihn K. In vitro genotoxicity of airborne Ni-NP in air-liquid interface. *J. Appl. Toxicol.*, 2017, vol. 37, no. 12, pp. 1420–1427. DOI: 10.1002/jat.3510

50. Abudayyak M., Guzel E., Özhan G. Nickel oxide nanoparticles are highly toxic to SH-SY5Y neuronal cells. *Neurochem. Int.*, 2017, vol. 108, pp. 7–14. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.017

51. Hajimohammadjafarteherani M., Hosseinali S.H., Dehkohneh A., Ghoraeian P., Ale-Ebrahim M., Akhtari K., Shahpasand K., Saboury A.A., Attar F., Falahati M. The effects of nickel oxide nanoparticles on tau protein and neuron-like cells: biothermodynamics and molecular studies. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, vol. 127, pp. 330–339. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.050

52. Hosseinali S.H., Boushehri Z.P., Rasti B., Mirpour M., Shahpasand K., Falahati M. Biophysical, molecular dynamics and cellular studies on the interaction of nickel oxide nanoparticles with tau proteins and neuron-like cells. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, vol. 125, pp. 778–784. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.062

53. Minigalieva I., Bushueva T., Fröhlich E., Meindl C., Öhlinger K., Panov V., Varaksin A., Shur V. [et al.]. Are in vivo and in vitro assessments of comparative and combined toxicity of the same metallic nanoparticles compatible, or contradictory, or both? A juxtaposition of data obtained in respective experiments with NiO and Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles. *Food Chem Toxicol.*, 2017, vol. 109, pt. 1, pp. 393–404. DOI: 10.1016/j.fct.2017.09.032

54. Magaye R., Zhou Q., Bowman L., Zou B., Mao G., Xu J., Castranova V., Zhao J., Ding M. Metallic nickel nanoparticles may exhibit higher carcinogenic potential than fine particles in JB6 cells. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. e92418. DOI: 10.1371/journal.pone.0092418

55. Muñoz A., Costa M. Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake—a review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2012, vol. 260, no. 1, pp. 1–16. DOI: 10.1016/j.taap.2011.12.014

56. Manke A., Wang L., Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *Biomed. Res. Int.*, 2013, vol. 2013, pp. 942916. DOI: 10.1155/2013/942916

57. Cameron K.S., Buchner V., Tchounwou P.B. Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. *Rev. Environ. Health*, 2011, vol. 26, no. 2, pp. 81–92. DOI: 10.1515/reveh.2011.012



58. Kong L., Gao X., Zhu J., Cheng K., Tang M. Mechanisms involved in reproductive toxicity caused by nickel nanoparticle in female rats. *Environ. Toxicol.*, 2016, vol. 31, no. 11, pp. 1674–1683. DOI: 10.1002/tox.22288
59. Magaye R.R., Yue X., Zou B., Shi H., Yu H., Liu K., Lin X., Xu J. [et al.]. Acute toxicity of nickel nanoparticles in rats after intravenous injection. *Int. J. Nanomed.*, 2014, vol. 9, pp. 1393–1402. DOI: 10.2147/ijn.S56212
60. Wan R., Mo Y., Chien S., Li Y., Tollerud D.J., Zhang Q. The role of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in the increased MMP-2 and MMP-9 production by human monocytes exposed to nickel nanoparticles. *Nanotoxicology*, 2011, vol. 5, no. 4, pp. 568–582. DOI: 10.3109/17435390.2010.537791
61. Shumakova A.A., Shipelin V.A., Trushina E.N., Mustafina O.K., Gmshinskii I.V., Khanfer'yan R.A., Khotimchenko S.A., Tutel'yan V.A. Toxicological assessment of nanostructured silica. IV. Immunological and allergological indices in animals sensitized with food allergen and final discussion. *Voprosy pitaniya*, 2015, vol. 84, no. 5, pp. 102–111 (in Russian).
62. Gmshinski I.V., Shumakova A.A., Shipelin V.A., Maltsev G.Yu., Khotimchenko S.A. Influence of orally introduced silver nanoparticles on content of essential and toxic trace elements in organism. *Nanotechnologies in Russia*, 2016, vol. 11, no. 9–10, pp. 646–652. DOI: 10.1134/S1995078016050074

**Abbreviations:** 8-oxo-G – 8-oxo-2-desoxyguanosine; MMP – matrix metalloproteinase; MP – microparticles; NP – nanoparticles; ROS – reactive oxygen species; Bax – Bcl-associated X-protein; Bcl-2 – intracellular apoptosis regulator; HIF – hypoxia-induced factor; HO-1 – hemoxygenase-1; IARC – Internaitonal Agency for Research on Cancer; IC50 – 50% inhibition concentration; IL –interleukin; INF – interferon; MAPK – mitogen-activated protein kinase; miR –micro-RNA; p53 – apoptosis stimulating factor; SOD – superoxide dismutase; TGF – transforming growth factor; TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinase.

*Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A. Assessing risks caused by nickel-based nanomaterials: hazardous factor identification. Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 177–191. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.17.eng*

Получена: 07.04.2021

Принята: 07.06.2021

Опубликована: 30.06.2021

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

Второй квартал 2021 г. (15 марта – 12 июня 2021 г.)

**Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 16.03.2021 г. № 30 «О внесении изменения в раздел 2.1 перечня товаров, в отношении которых установлен разрешительный порядок ввоза на таможенную территорию Евразийского экономического союза и (или) вывоза с таможенной территории Евразийского экономического союза»**

*Расширен перечень озоноразрушающих веществ, в отношении которых на территории ЕАЭС установлен разрешительный порядок ввоза и вывоза*

Согласно внесенным изменениям, указанный перечень дополнен списком F, в котором приводятся в том числе формула и название вещества, его код по ТН ВЭД ЕАЭС.

**Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 21.04.2021 г. «Послание Президента Федеральному Собранию»**

В Послании даны поручения в сфере демографии, по поддержке семьи, по борьбе с бедностью и повышению доходов граждан, по созданию рабочих мест и улучшению предпринимательской среды, по новому качеству государственного управления.

По цифровизации услуг: в 2022 г. все федеральные пособия, пенсии, другие социальные надбавки, услуги будут оформляться и выплачиваться в режиме «одного окна» по факту создания семьи, рождения ребенка, выхода на пенсию и т.п. Через три года абсолютное большинство государственных и муниципальных услуг должны предоставляться гражданам России дистанционно в режиме 24 ч в сутки семь дней в неделю, то есть на постоянной основе.

По обеспечению независимости России в производстве вакцин, субстанций для фармацевтики, в том числе лекарств против инфекций, устойчивых к антибиотикам. В случае возникновения новых эпидемий (пандемий) Россия должна быть готова в течение четырех дней разработать собственные тест-системы и в самое короткое время создать эффективную отечественную вакцину, приступить к ее массовому производству.

По экологии: в текущем году должен быть запущен механизм расширенной ответственности производителей и импортеров за утилизацию товаров и упаковки. В 12 крупнейших промышленных центрах страны объем вредных выбросов в атмосферу должен снизиться на 20 % к 2024 г. На все города России должна быть распространена система квотирования вредных выбросов.

**Федеральный закон от 11.06.2021 г. № 170-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона “О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации”»**

Положения отраслевых федеральных законов о видах контроля приведены в соответствие с новым законом о государственном и муниципальном контроле. Новыми редакциями статей для каждого вида контроля устанавливается его наименование с указанием отнесения к федеральному государственному контролю (надзору), региональному государственному контролю (надзору), муниципальному контролю.

Вносятся изменения в Федеральный закон от 4 мая 2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности». Закон предусматривает возможность установления в отношении отдельных видов деятельности процедуры периодического подтверждения соответствия лицензиата лицензионным требованиям с исключением проведения в этом случае плановых проверок. Принятые изменения направлены на развитие реестровой модели внесения записи о лицензии в реестр лицензий.

Изменения в Федеральный закон «О прокуратуре Российской Федерации» предусматривают уточнение полномочий органов прокуратуры по согласованию проведения внеплановых контрольных (надзорных) мероприятий, направления требований прокурора о проведении контрольных (надзорных) мероприятий.

Вносятся изменения, касающиеся регулирования отдельных контрольных (надзорных) мероприятий: выборочного контроля, наблюдения за соблюдением обязательных требований, выездного обследования.

**Распоряжение Правительства РФ от 29.03.2021 г. № 774-р «Об утверждении Плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года»**

Расширен перечень инфекционных болезней, против которых проводится вакцинация, господдержка отечественных производителей вакцин. Утвержден план мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. План включает совершенствование национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям на основе

данных доказательной медицины; совершенствование государственной политики, системы государственного контроля (надзора) и нормативно-правового регулирования в области иммунопрофилактики инфекционных болезней и санитарно-эпидемиологического благополучия населения; стимулирование научных разработок, доклинических и клинических исследований в области создания иммунобиологических лекарственных препаратов, направленных на повышение эффективности и безопасности иммунопрофилактики инфекционных болезней; развитие российских производственных предприятий по выпуску иммунобиологических лекарственных препаратов, развитие системы информирования населения, повышение профессионального уровня и расширение квалификации медицинских работников по вопросам иммунопрофилактики.

**Постановление Правительства РФ от 28.05.2021 г. № 815 «Об утверждении перечня национальных стандартов и сводов правил (частей таких стандартов и сводов правил), в результате применения которых на обязательной основе обеспечивается соблюдение требований Федерального закона «Технический регламент о безопасности зданий и сооружений», и о признании утратившим силу постановление Правительства Российской Федерации от 4 июля 2020 г. № 985»**

С 1 сентября 2021 г. сократится число обязательных требований в сфере строительства. Утвержден новый перечень национальных стандартов и сводов правил (частей таких стандартов и сводов правил), в результате применения которых на обязательной основе обеспечивается соблюдение требований Федерального закона «Технический регламент о безопасности зданий и сооружений».

**Постановление Правительства РФ от 02.04.2021 г. № 528 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в части создания, эксплуатации и развития единого реестра видов федерального государственного контроля (надзора), регионального государственного контроля (надзора), муниципального контроля»**

С 1 июля 2021 г. вступает в силу порядок формирования и ведения единого реестра видов федерального государственного контроля (надзора), регионального государственного контроля (надзора), муниципального контроля. Реестр создается в целях информационного обеспечения организации и осуществления государственного контроля (надзора), муниципального контроля, систематизации и учета сведений, обмен которыми осуществляется в рамках государственного контроля (надзора), муниципального контроля, обеспечения открытости осуществления указанной деятельности контрольными (надзорными) органами. Реестр включает в себя в том числе: информацию о контролируемых лицах; перечень крите-

риев и индикаторов риска нарушения обязательных требований, порядок отнесения объектов государственного контроля (надзора), муниципального контроля к категориям риска; исчерпывающий перечень сведений, которые могут запрашиваться контрольным (надзорным) органом у контролируемого лица, и иные данные.

**Постановление Правительства РФ от 16.04.2021 г. № 604 «Об утверждении Правил формирования и ведения единого реестра контрольных (надзорных) мероприятий и о внесении изменения в постановление Правительства Российской Федерации от 28 апреля 2015 г. № 415»**

С 1 июля 2021 г. вступают в силу Правила формирования и ведения единого реестра контрольных (надзорных) мероприятий. Формирование и ведение единого реестра осуществляются в электронном виде с использованием инфраструктуры, обеспечивающей информационно-технологическое взаимодействие государственных и муниципальных информационных систем. Единый реестр включает в себя следующие сведения, в том числе: проводимые контрольными (надзорными) органами мероприятия, профилактические мероприятия и специальные режимы государственного контроля (надзора); принятые контрольными (надзорными) органами меры по пресечению выявленных нарушений обязательных требований, устранению их последствий и (или) по восстановлению правового положения, существовавшего до таких нарушений; акты контрольного (надзорного) мероприятия, в том числе размещенные акты в виде электронного образа (скан-копии) документов и (или) машиночитаемых документов.

**Постановление Правительства РФ от 28.04.2021 г. № 663 «Об утверждении перечня видов федерального государственного контроля (надзора), в отношении которых обязательный досудебный порядок рассмотрения жалоб применяется с 1 июля 2021 г.»**

Определены виды федерального госконтроля (надзора), в отношении которых с 01.07.2021 г. действует обязательный досудебный порядок обжалования. В перечень, состоящий из 62 позиций, вошли виды контроля (надзора), относящиеся, в частности, к деятельности МЧС России, Росздравнадзора, ФНС России, Роспотребнадзора, Роструда, Минпромторга.

**Приказ Роспотребнадзора от 08.10.2020 г. № 714 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по предоставлению государственной услуги по приему и учету уведомлений о начале осуществления юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями отдельных видов работ и услуг согласно перечню, предусмотренному постановлением Правительства Российской Федерации от 16.07.2009 № 584»**

Обновлен порядок приема и учета органами Роспотребнадзора уведомлений о начале осуществления юрлицами и индивидуальными предпринимателями отдельных видов работ и услуг. Заявителями на получение госуслуги являются юрлица или индивидуальные предприниматели либо их уполномоченные представители, за исключением лиц, осуществляющих деятельность на территориях, подлежащих обслуживанию ФМБА. Регламент устанавливает, в частности: требования к порядку информирования о предоставлении государственной услуги, срок ее предоставления; исчерпывающий перечень документов, необходимых для предоставления государственной услуги; исчерпывающий перечень оснований для отказа в приеме документов, а также отказа в предоставлении государственной услуги.

**Приказ Роспотребнадзора от 05.11.2020 г. № 747 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по предоставлению государственной услуги по выдаче санитарно-эпидемиологических заключений на основании результатов санитарно-эпидемиологических экспертиз, расследований, обследований, исследований, испытаний, токсикологических, гигиенических и иных видов оценок соблюдения санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований».** Зарегистрировано в Минюсте России 10.06.2021 г. № 63840.

Утвержден новый регламент выдачи Роспотребнадзором санитарно-эпидемиологических заключений. Заявителями на предоставление госуслуги по выдаче санитарно-эпидемиологических заключений на основании результатов санитарно-эпидемиологических экспертиз, расследований, обследований, исследований, испытаний, токсикологических, гигиенических и иных видов оценок соблюдения санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований в случаях, предусмотренных Законом о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения и Федеральным законом от 01.07.2017 г. № 135-ФЗ, являются юридические лица, индивидуальные предприниматели, зарегистрированные в России, физические лица в случае, предусмотренном частью 4 статьи 4 Закона № 135-ФЗ, а также их уполномоченные представители.

Определено, что результат предоставления госуслуги оформляется в виде электронного документа. При наличии запроса о его предоставлении на бумажном носителе Роспотребнадзором в бумажном виде оформляются документы, подтверждающие содержание электронных документов, оформленных по результатам предоставления госуслуги.

Установлены следующие сроки предоставления госуслуги: выдача санитарно-эпидемиологического заключения на проект санитарно-защитной зоны – не более 15 рабочих дней; выдача санитарно-эпидемиологического заключения о размещении объектов, указанных в части 3 статьи 4 Закона № 135-ФЗ, – не более 10 календарных дней;

предоставления госуслуги (кроме выдачи санитарно-эпидемиологических заключений о размещении объектов и на проект санитарно-защитной зоны) – не более 20 рабочих дней;

переоформления санитарно-эпидемиологического заключения – не более семи рабочих дней.

Взимание госпошлины не предусмотрено.

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 09.04.2021 г. № 12 «О внесении изменений в постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18.03.2020 № 7 “Об обеспечении режима изоляции в целях предотвращения распространения COVID-2019”»**

Граждане РФ, прибывающие на территорию РФ всеми видами транспорта, а не только воздушным, обязаны соблюдать требования по обследованию на новую коронавирусную инфекцию. Требования подразумевают: заполнение анкеты прибывающим; обязательность прохождения в течение трех календарных дней лабораторного исследования на COVID-19 методом ПЦР и размещение такой информации о результате в ЕПГУ. До получения результатов лабораторного исследования необходимо соблюдать режим изоляции по месту жительства (пребывания). В случае появления любого ухудшения состояния здоровья в течение четырнадцати календарных дней со дня прибытия незамедлительно обращаться за медицинской помощью по месту жительства (пребывания) без посещения медицинских организаций.

**Постановление Главного государственного санитарного врача по железнодорожному транспорту РФ от 05.04.2021 г. № 1 «О профилактических мерах по недопущению распространения COVID-19 при возобновлении пассажирского железнодорожного сообщения с Республикой Беларусь»**

Определен перечень мероприятий по недопущению завоза на территорию РФ новой коронавирусной инфекции в связи с возобновлением пассажирского железнодорожного сообщения с Республикой Беларусь.

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24.03.2021 г. № 10 «О внесении изменений в санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1/2.4.3598-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации работы образовательных организаций и других объектов социальной инфраструктуры для детей и молодежи в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 30.06.2020 г. № 16»**

Смягчены санитарно-эпидемиологические требования к работе организаций отдыха и оздоров-

ления детей в условиях распространения новой коронавирусной инфекции. Разрешен отдых детей и их оздоровление за пределами субъекта РФ, в котором они проживают, с учетом эпидемиологической ситуации в субъекте РФ по месту отправления и прибытия детей, а также предложений главных государственных санитарных врачей в соответствующих субъектах РФ или их заместителей. Увеличено с 50 до 75 % количество детей в отрядах (наполняемость) от проектной вместимости организации отдыха детей и их оздоровления. Принятие решения о работе палаточных лагерей осуществляется органами исполнительной власти субъектов РФ с учетом эпидемиологической ситуации в субъекте РФ. Определены обследования, которые должен проходить персонал перед началом каждой смены. Сняты ограничения на проведение массовых мероприятий на открытом воздухе.

**Постановление Главного государственного санитарного врача по железнодорожному транспорту РФ от 31.05.2021 г. № 3 «Обеспечение санитарно-эпидемиологической безопасности при перевозке организованных групп детей железнодорожным транспортом в период летней оздоровительной кампании 2021 года в условиях сохраняющихся рисков распространения COVID-19»**

Установлен перечень мероприятий, которые должны осуществлять ОАО «Российские железные дороги», АО «Федеральная пассажирская компания» и операторы питания при перевозках организованных групп детей железнодорожным транспортом в летний период 2021 года в условиях сохраняющихся рисков распространения COVID-19.

**«МР 3.1/2.4.0239-21. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. 2.4. Гигиена детей и подростков. Рекомендации по организации работы организаций отдыха детей и их оздоровления в условиях сохранения рисков распространения COVID-19 в 2021 году. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.03.2021 г.)**

Взамен МР 3.1/2.4.0185-20. Отдых и оздоровление детей за пределами региона, где они проживают, организуется с учетом эпидемиологической ситуации. Принятие решения о работе палаточных лагерей осуществляется органами исполнительной власти субъектов РФ с учетом эпидемиологической ситуации в регионе. В случае принятия решения о функционировании палаточных лагерей рекомендуется организовывать работу стационарных палаточных лагерей. Работу оздоровительных организаций, на базе иных оздоровительных организаций (санаториев, турбаз), рекомендуется организовывать в отсутствие отдыхающих либо при условиях исключения контакта детей с отдыхающими.

**«МР 4.3.0177-20. 4.3. Методы контроля. Физические факторы. Методика измерения электромагнитных полей промышленной частоты 50 Гц на селитебной территории. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.12.2020 г.)**

Утверждены методические рекомендации МР 4.3.0177-20. 4.3. Методы контроля. Физические факторы. Методика измерения электромагнитных полей промышленной частоты 50 Гц на селитебной территории.

**«МР 4.3.0212-20. Методы контроля. Физические факторы. Контроль систем вентиляции. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.12.2020 г.)**

Утверждены методические рекомендации МР 4.3.0212-20 Контроль систем вентиляции. взамен методических указаний «Санитарно-гигиенический контроль систем вентиляции производственных помещений», утвержденных заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 05.09.1987 г. № 4425-87.

**«МР 3.5/2.5.0226-20. 3.5. Эпидемиология. Дезинфектология. 2.5. Гигиена. Гигиена и эпидемиология на транспорте. Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия по обеспечению санитарно-эпидемиологической безопасности при перевозках пассажиров по муниципальным и межмуниципальным маршрутам автомобильным транспортом и городским наземным электрическим транспортом. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 23.12.2020 г.)**

Рекомендованы санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия при перевозках населения общественным автомобильным и городским наземным электрическим транспортом по маршрутам регулярных перевозок

**«МР 1.2.0228-20. 1.2. Гигиена, токсикология, санитария. Порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 24.12.2020 г.)**

Методические рекомендации могут использоваться: при проведении мероприятий по осуществлению надзора (контроля) в процессе производства, хранения и реализации пищевой продукции в рамках плановых и внеплановых проверок, контрольных закупок и административных расследований; при проведении социально-гигиенического мониторинга в области качества и безопасности пищевой продукции; при проведении производственного контроля качества и безопасности пищевой продукции; при обосновании необходимости разработки гигиенических нормативов содержания потенциально

опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции; при проведении санитарно-химических исследований и представления результатов в ходе идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции современными аналитическими методами; при обосновании принятия решений по оценке риска для здоровья потребителей, связанного с воздействием пищевой продукции, содержащей незаявленные и потенциально опасные непреднамеренно присутствующие химические вещества.

**«МУ 2.1.10.3675-20. 2.1.10. Состояние здоровья населения в связи с состоянием природной среды и условиями проживания населения. Оценка достаточности и эффективности планируемых мероприятий по снижению выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух для митигации рисков и вреда здоровью населения. Методические указания»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18.12.2020 г.)

Методические указания разработаны для повышения объективизации оценок достаточности и эффективности планируемых воздухоохраных мероприятий по снижению выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Методические указания предназначены для органов и организаций Роспотребнадзора, а также научно-исследовательских организаций, занимающихся вопросами информационно-аналитической и научно-методической поддержки разработки, принятия и реализации управленческих решений по результатам гигиенических экспертиз, оценок, исследований и прогнозов в области анализа риска и митигации причиненного вреда здоровью населения.

**«МР 3.1.0224-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом *Varicella Zoster*. Методические рекомендации»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 14.12.2020 г.)

Рекомендации определяют основные принципы организации и осуществления эпидемиологического надзора за заболеваниями, обусловленными вирусом Варицелла Зостер (*Varicella Zoster virus*) (ветряная оспа, опоясывающий лишай с целью оптимизации стратегии и тактики в профилактике данных инфекционных заболеваний).

**«МР 2.3.0237-21. 2.3. Гигиена питания. Подготовка и проведение мониторинга состояния питания обучающихся в общеобразовательных организациях. Методические рекомендации»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 12.03.2021 г.)

Взамен МР 2.3.0167-20. В настоящих методических рекомендациях представлены материалы по

подготовке и проведению анкетирования и мониторинга питания школьников, поставлены задачи разработки региональных программ профилактики нарушений здоровья детей, обусловленных пищевым фактором с учетом установленных факторов риска, прогноза ожидаемой эффективности программных мероприятий и управленческих решений, направленных на снижение рисков здоровью детей, оказания методического сопровождения территориям – участникам пилотного проекта в разработке региональных программ профилактики.

**«МР 3.1/2.2.0241-21. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. 2.2. Гигиена труда. Изменение № 1 в МР 3.1/2.2.0176/1-20 “Рекомендации по организации работы вахтовым методом в условиях сохранения рисков распространения COVID-19”. Методические рекомендации»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 12.05.2021 г.)

Ужесточены требования к организации антиковидной профилактики у «вахтовиков». Установлено, что при размещении работников в местах временного пребывания у них проводится отбор биологического материала и проведение его лабораторного исследования на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции на рибонуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 или на определение антигена SARS-CoV-2, а также методом иммуноферментного анализа, иммунохроматографического анализа или иммунохемилюминесценции (на наличие иммуноглобулина G (далее – IgG) и иммуноглобулина M (далее – IgM)).

**«МР 2.1.0246-21. 2.1. Коммунальная гигиена. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Методические рекомендации»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.05.2021 г.)

Рекомендации разработаны в целях охраны здоровья населения, предотвращения возникновения инфекционных, массовых неинфекционных заболеваний (отравлений), обеспечения безопасных для здоровья человека условий содержания территорий городских и сельских поселений, объектов рекреационного назначения, торговых объектов, рынков, реализующих продукцию непродовольственного назначения, размещения, устройства и содержания кладбищ, зданий и сооружений похоронного назначения, обращению (сбору, накоплению, транспортировке, использованию, обезвреживанию, размещению, хранению и захоронению, утилизации) отходов производства и потребления, обеспечению качества атмосферного воздуха, обеспечению качества и безопас-

ности питьевой воды и горячей воды систем централизованного и нецентрализованного водоснабжения, а также выбору места расположения, оборудованию и содержанию водозаборных сооружений централизованных и нецентрализованных систем водоснабжения и прилегающей к ним территории, условиям использования поверхностных и подземных водных объектов, используемых в целях питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения, а также в лечебных, оздоровительных и рекреационных целях, условиям отведения сточных вод в поверхностные водные объекты, охране прибрежных территориальных и внутренних вод морей, включая прибрежные морские воды в черте населенных пунктов и за их пределами, устьевые области рек, впадающих в эти моря и т.п.

**«МР 2.5.0245-21. 2.5. Гигиена и эпидемиология на транспорте. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к отдельным видам транспорта и объектам транспортной инфраструктуры. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.05.2021 г.)**

Методические рекомендации могут быть использованы юрлицами и индивидуальными предпринимателями, осуществляющими деятельность, связанную с проектированием, строительством (изготовлением), переоборудованием (реконструкцией, модернизацией, ремонтом), эксплуатацией транспортных средств и объектов транспортной инфраструктуры. Приведены рекомендации: к судам, морским и речным портам; к обеспечению безопасности на воздушном транспорте и отдельных объектах инфраструктуры воздушного транспорта; к эксплуатации подвижного состава железнодорожного транспорта и отдельным объектам инфраструктуры железнодорожного транспорта; к подвижному составу метрополитена и объектам инфраструктуры метрополитена. Рекомендации затрагивают вопросы уборки и дезинсекции, поддержки исправности технических средств, включая системы освещения, водоснабжения, вентиляции и кондиционирования, средств защиты и использования спецодежды.

**«МР 2.2.0244-21. 2.2. Гигиена труда. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к условиям труда. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.05.2021 г.)**

Согласно рекомендациям юридические лица и индивидуальные предприниматели разрабатывают Программу производственного контроля за условиями труда. Определено содержание таких разделов. Установлены, в частности, требования к порядку организации и срокам производственного контроля и проведения замеров для различных факторов и видов работ (химический фактор и аэрозоли; физические факторы (шум, световая среда, напряженность электростатического поля и др.); факторы трудового процесса (тяжесть и напряженность труда); биологический фактор).

Документом предусматриваются рекомендации к условиям труда в зависимости от вида деятельности и особенностей технологических процессов.

Документом предусматриваются рекомендации к условиям труда в зависимости от вида деятельности и особенностей технологических процессов.

**«МР 2.4.0242-21. 2.4. Гигиена детей и подростков. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.05.2021 г.)**

Рекомендации разработаны в целях охраны здоровья детей и молодежи, предотвращения инфекционных, массовых неинфекционных заболеваний (отравлений), обеспечения безопасных условий образовательной деятельности, оказания услуг по воспитанию и обучению, спортивной подготовке, уходу и присмотру за детьми, включая требования к организации проведения временного досуга детей в помещениях (специально выделенных местах), устроенных в торговых, культурно-досуговых центрах, аэропортах, железнодорожных вокзалах и иных объектах нежилого назначения, отдыху и оздоровлению, предоставлению мест временного проживания, социальных услуг для детей, а также к условиям проведения спортивных, художественных и культурно-массовых мероприятий с участием детей и молодежи, организации и проведения санитарно-противоэпидемических (профилактических) мер при организации перевозок организованных групп детей железнодорожным транспортом.

**«МР 2.1.0247-21. 2.1. Коммунальная гигиена. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.05.2021 г.)**

Рекомендации разработаны с целью информирования контролируемых лиц, пояснения способов соблюдения обязательных требований, указания на примеры соблюдения обязательных требований, с рекомендациями по принятию контролируемыми лицами конкретных мер для обеспечения соблюдения обязательных требований, содержащихся в СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг», в том числе при оказании меди-

цинских услуг, при предоставлении услуг аптечными организациями, при предоставлении услуг в области спорта, организации досуга и развлечений, при предоставлении гостиничных и бытовых услуг, при социальном обслуживании.

**«МР 2.3.0243-21. 2.3. Гигиена питания. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.05.2021 г.)**

В организациях торговли рекомендуется разрабатывать порядок и определять периодичность проведения производственного контроля для объектов торговли в соответствии с санитарными правилами СП 1.1.1058-01. Объектами производственного контроля являются: предметы и процессы, в отношении которых существуют обязательные требования; персонал, здания, складские и санитарно-бытовые помещения, а также участок (территория) организации торговли. Определены требования к содержанию Программы производственного контроля.

**Приказ Минэкономразвития России от 31.03.2021 г. № 151 «О типовых формах документов, используемых контрольным (надзорным) органом»**

Утверждены типовые формы документов, используемых при проведении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля

С 1 июля 2021 г. вступает в силу новый Федеральный закон «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации».

В целях реализации положений закона утверждены типовые формы документов, используемых контрольным (надзорным) органом при проведении соответствующих контрольных мероприятий, в том числе:

- типовая форма решения о проведении контрольной закупки;
- типовая форма решения о проведении выборочного контроля;
- типовая форма решения о проведении инспекционного визита;
- типовая форма акта контрольной закупки;
- типовая форма акта документарной проверки;
- типовую форму предостережения о недопустимости нарушения обязательных требований.

**Приказ Минприроды России от 12.01.2021 г. № 8 «Об установлении на 2021–2036 годы допустимых ежегодных объемов потребления в Российской Федерации регулируемых веществ, включенных в список F перечня веществ, разрушающих озоновый слой, обращение которых подлежит государственному регулированию, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 марта 2014 г. № 228 “О мерах государственного регулирования потребления и обращения веществ, разрушающих озоновый слой», выраженных в эквиваленте CO<sub>2</sub>”»**

Допустимый объем потребления в Российской Федерации регулируемых веществ, включенных в список F перечня веществ, разрушающих озоновый слой, обращение которых подлежит государственному регулированию, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.03.2014 г. № 228, выраженный в эквиваленте CO<sub>2</sub>, не должен превышать в 2021–2023 гг. – 46 292 794 т CO<sub>2</sub> ежегодно, в 2024–2028 гг. – 31 674 017 т CO<sub>2</sub> ежегодно, в 2029–2033 гг. – 14 618 777 т CO<sub>2</sub> ежегодно, в 2034–2035 гг. – 9 745 851 т CO<sub>2</sub> ежегодно, в 2036 г. – 7 309 389 т CO<sub>2</sub>.

**Приказ Минприроды России от 17.05.2021 г. № 333 «О внесении изменений в приказ Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации от 29 декабря 2020 г. № 1118 “Об утверждении Методики разработки нормативов допустимых сбросов загрязняющих веществ в водные объекты для водопользователей”». Зарегистрировано в Минюсте России 01.06.2021 г. № 63727**

Уточняется ряд положений методики разработки нормативов допустимых сбросов загрязняющих веществ в водные объекты. Установлено, в частности, что определение контрольного пункта (створа) осуществляется в поперечном сечении водного потока в максимально загрязненной струе с массой воды с наиболее высоким содержанием вредных веществ, занимающей определенную часть поперечного сечения водного потока, в которой контролируется качество воды и рассчитывается в соответствии с формулой (23.4) настоящей Методики с учетом принятия значения показателя разбавления равным 0,9. Фактический сброс загрязняющих веществ в г/ч, т/мес. определяется в соответствии с нормативными документами по отбору проб для анализа сточных вод и учету их качества.





